FACULTÉ DE MÉDECINE SAINT-ANTOINE, PARIS

ANNÉE 1973

114

# THÈSE

## *POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE*

DIPLOME D'ÉTAT

*par*

ANNE-MARIE LEVERRIER

NÉE LE 18 DÉCEMBRE 1947 A MAMERS (SARTHE)

*présentée et soutenue publiquement le :*

PROFIL IMMUNOLOGIQUE COMPARÉ
DE LA CIRRHOSE ÉTHYLIQUE
DE LA CIRRHOSE BILIAIRE PRIMITIVE
ET DE L'HÉPATITE CHRONIQUE ACTIVE

*Président :* M. J. CAROLI, Professeur

FACULTÉ DE MÉDECINE SAINT-ANTOINE, PARIS

ANNÉE 1973

# THÈSE

*POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE*

DIPLOME D'ÉTAT

*par*

ANNE-MARIE LEVERRIER

NÉE LE 18 DÉCEMBRE 1947 A MAMERS (SARTHE)

*présentée et soutenue publiquement le :*

## PROFIL IMMUNOLOGIQUE COMPARÉ DE LA CIRRHOSE ÉTHYLIQUE DE LA CIRRHOSE BILIAIRE PRIMITIVE ET DE L'HÉPATITE CHRONIQUE ACTIVE

*Président :* M. J. CAROLI, Professeur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mes PARENTS bien-aimés.

A MARIE-FRANCOISE, JEAN-MARC et MARIE-HELENE.

A ma Tante, qui m'a aidée dans ce travail, avec une profonde affection.

Au Docteur LEGROS, mon Oncle, qui m'a encouragée tout au long de ces études.

A Maître BRAULT, mon Oncle, qui m'a permis de réaliser ce projet, avec une infinie reconnaissance, et grande affection.

Au Professeur Jacques CAROLI, qui a accepté avec bienveillance de diriger ce travail.

Au Docteur V.G. LEVY

Au Docteur Ph. GATEAU

qui m'ont aidée dans mes recherches.

A mon Maître, le Professeur Charles SALMON, qui a su
me communiquer le goût de la recherche intellectuelle,
avec une infinie reconnaissance et ma profonde admiration.

A mon Maître, le Professeur Jacques POULET, qui a toujours suivi avec intérêt le cours de cette carrière.

A mes Maîtres, le Professeur Michel CLOUP et le Docteur Jean-Pierre FOURNET, avec une immense reconnaissance et réelle admiration.

A mes Maîtres, le Professeur Gabriel RICHET, et le Professeur Jean-Philippe MERY, qui m'ont dispensé leur enseignement.

A mes Maîtres, le Professeur LEMAIRE,
le Professeur CHIGOT, le Docteur BONNIOT.

Au Docteur Jean-Claude HOMBERG, qui m'a associée à ce travail, avec toute ma gratitude.

A Mesdames Jeanne-Marie LASCAUX, Sylvie MONNOT, Maryse RABOUIN, Annie LECUYER, Brigitte PELLERIN,

Messieurs Yves BRETAGNE, Pascal VERMEULEN, qui ont réalisé les tests immunologiques, avec mon affection reconnaissante.

1-10-1971

UNIVERSITE PARIS VI

# F A C U L T E  D E  M E D E C I N E  S A I N T - A N T O I N E

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

## Professeurs Titulaires

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| MM. | ANDRE R. | Hématologie | MM. | HUGELIN A. | Physiologie |
| | BRISSAUD H. | Pédiatrie | | LAPLANE R. | Pédiatrie |
| | BROCARD R. | Médecine | | LE LORIER G. | Obstétrique |
| | CAROLI J. | Médecine | | LOEPER J. | Médecine expérimen |
| | CATINAT J. | Cardiologie | | | tale - Immunologie |
| | CERBONNET G. | Chirurgie | | LOYGUE J. | Chirurgie |
| | CHERIGIE Ed. | Radiologie | | MAROIS M. | Histologie |
| | CHIGOT P.L. | Chirurgie infantile | | MERGER R. | Obstétrique |
| | CONTAMIN Fr. | Neurologie | | MILHAUD G. | Biophysique |
| | CONTE M. | Médecine | | NICK J. | Neurologie |
| | DAGUET L. | Bactériologie | | ORCEL L. | Anatomie pathologiqu |
| | DEBRAY J. | Médecine | | PERRAULT M. | Médecine |
| | FLABEAU F. | Chirurgie | | POLONOVSKI Cl. | Pédiatrie |
| | GERBEAUX J. | Thérapeutique | | POLONOVSKI J. | Biochimie |
| | GOSSET J. | Chirurgie | | RICHET G. | Néphrologie |

## Professeurs sans chaire

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| MM. | BRICOUT F. | Bactério-Virologie | MM. | GOLVAN Y.J. | Parasitologie |
| | CHALUT J. | Radiologie | | LESTRADET H. | Pédiatrie |
| Mme | CHAPUT A. | Stomatologie | | PICARD J. | Biochimie |
| MM. | DUHAMEL G. | Hématologie | | ROUX Ch. | Embryologie |
| | GIRARD F. | Physiologie | | PIERON R. | Pneumo-Phtisiologie |

## Maîtres de Conférences

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| MM. | AKOUN G. | Médecine | MM. | LASFARGUES G. | Pédiatrie |
| | ARDAILLOU R. | Physiologie | | LAUGIER A. | Radiologie |
| | BAUX S. | Chirurgie | | LEVY V.G. | Médecine |
| | BOURY G. | Chirurgie | | MALAFOSSE M. | Chirurgie |
| | CHEYMOL G. | Pharmacologie | | MENSCH B. | Biophysique |
| | CHOUARD Cl. | O. R. L. | | MERY J.Ph. | Néphrologie |
| | CLOAREC M. | Médecine | Mme | MIGNON Fr. | Néphrologie |
| Mme | COMBRISSON A. | Hématologie | MM. | OPOLON J. | Médecine |
| MM. | DAUTRY P. | Chirurgie | | PAQUELIN Fr. | O. R. L. |
| | DECROIX G. | Pneumo-Phtisiologie | | PISSARRO B. | Médecine préventive |
| | DELIGNE P. | Anesthésiologie | | POULET J. | Médecine |
| | DOYON D. | Radiologie | | RAMPINI Cl. | Biochimie |
| | DRY J. | Médecine | | RICHARDET J.M. | Pédiatrie |
| | FOUET P. | Thérapeutique | | ROLAND J. | Anatomie pathologique |
| | GAUTIER H. | Physiologie | | SALAT J. | Obstétrique |
| | GRUNER M. | Chirurgie infantile | | SALMON Ch. | Hématologie |
| | GUILMET Cl. | Anesthésiologie | | SANTARELLI J. | Obstétrique |
| | GUIRAUDON G. | Anatomie | | WARGON H. | Médecine expérimentale |
| | HERMAN D. | Médecine | | WEINMANN S. | Biochimie |
| | HUGUET Cl. | Chirurgie | | | |
| | HUGUIER M. | Chirurgie | | | |

1-4-1972

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| MM. | AMSTUTZ P. | Réanimation | MM. | NAJMAN A. | Hématologie |
| | APOIL A. | Orth. Traum. | | NICOLLE M. | Neurologie |
| | FONTAINE J.L. | Pédiatrie | | WITCHITZ S. | Cardiologie |
| | KRULIK M. | Médecine générale | | | |

## Enseignants Associés

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Professeur Associé | | MM. | BLOCH-MICHEL H. | Rhumatologie |
| M. C. A. | Associé | | ELIAKIS Em. | Médecine légale |

## Enseignants Contractuels

M. C. A. — M. KIRSCH F. — Physiologie-Biochimie

## Chargés d'Enseignement

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| MM. | BENOIST | Rhumatologie | MM. | DUNET | Endocrinologie |
| | BRUEZIERE | Chirurgie infantile | | LOFFREDO | Obstétrique |
| | CRISTOL | Cardiologie | | SALOMON | Rhumatologie |

## Attachés d'Enseignement

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| MM. | CASASSUS | Cardiologie | MM. | HIVET | Chirurgie |
| | COUVREUR | Thérapeutique | | MIGNOT | Neurologie |
| | DES LAURIERS | Neurologie | | SAUVAN | Cardiologie |
| | GALLOUEDEC | Pneumologie | | VANNIER | Pneumologie |

# INTRODUCTION

La cirrhose éthylique, la cirrhose biliaire primitive et l'hépatite chronique active sont trois affections hépatiques chroniques.

La première a une origine exogène alors que les deux autres sont dites "auto-immunes".

Cependant ces trois maladies présentent une hyperglobulinémie et de multiples anti-corps : ce sont des atteintes hépatiques avec trouble immunologique.

Il a alors semblé intéressant d'analyser en détail le dérèglement de l'immunité dans ces trois maladies qui diffèrent cliniquement et biologiquement, et de grouper les résultats observés.

L'existence de troubles immunitaires dans les affections hépatiques est connue depuis longtemps.

Dès 1900, Fiessinger avait trouvé par la réaction de déviation du complément des anticorps vis à vis d'un broyat de foie dans 36 % des sérums de cirrhotiques. Plus récemment, le syndrome inflammatoire mis en évidence par les réactions de floculation dénote un déséquilibre protéique avec hypergammaglobulinémie. L'étude des immunoglobulines en hépatologie a été plusieurs fois entreprise.

La découverte de véritables anticorps dirigés contre des constituants de l'organisme a fait poser le problème d'hépatites dites "auto-immunes". Certes il n'a jamais encore été prouvé la présence d'anticorps dirigés contre un antigène propre au foie en pathologie humaine : les anticorps anti-canalicules biliaires de Paronetto n'ont pas été confirmés.

Certains auteurs ont pu créer une véritable hépatite auto-immune expérimentale avec présence de deux anticorps sériques dont l'un, au moins, est spécifique de la membrane des hépatocytes, mais ces faits ne sont pas retrouvés en pathologie humaine.

Par contre, la présence d'anticorps anti-noyau, parfois à titre élevé, avec phénomène LE a été découverte par Mackay et a fait individualiser à tort "l'hépatite lupoïde". De nombreuses études à la recherche d'anticorps spécifiques du foie ont abouti à la découverte d'anticorps non-spécifiques d'organes, les anticorps anti-mitochondries dans la cirrhose biliaire primitive.

Le plus souvent, les études se sont limitées à un seul test. Un travail a été effectué par Rochant (64) sur les cirrhoses hépatiques de toute origine, mais principalement d'origine éthylique, étude qui a porté sur 89 malades prélevés dans le service du Professeur Caroli, par quinze réactions immunologiques différentes effectuées dans le service du Professeur Salmon. Il était apparu un certain nombre d'anomalies immunologiques dont certaines paraissaient inattendues, comme l'élévation des allohémagglutinines anti-B.

Nous avons repris ce travail en augmentant le nombre de tests immunologiques et en comparant trois affections hépatiques chroniques aussi différentes que :

- la cirrhose éthylique
- la cirrhose biliaire primitive
- et l'hépatite chronique active.

Nous avons appelé "profil immunologique" l'ensemble des perturbations portant sur vingt et un tests sériques.

La présence à des titres variables d'anticorps divers permet d'esquisser la silhouette du dysfonctionnement immunitaire.

La comparaison du profil immunologique obtenu pour chacune de ces atteintes mettra en évidence des concordances et des divergences qui, associées à la clinique et à la biologie, préciseront la maladie étudiée.

# MATERIEL et METHODES

## MATERIEL

Cette étude porte sur 102 observations caractéristiques.

Nous avons retenu :
- 32 cas de cirrhose éthylique (C.E.)
- 39 cas de cirrhose biliaire primitive (C.B.P.)
- et 31 cas d'hépatite chronique active (H.C.A.)

Provenance

Dans le service du Professeur Caroli, à l'Hopital Saint-Antoine, nous avons étudié :
- 9 dossiers de cirrhose éthylique
- 30 dossiers de cirrhose biliaire primitive
- et 17 dossiers d'hépatite chronique active.

Dans le service du Professeur Conte, à l'Hopital Saint-Antoine, nous avons étudié :
- 18 dossiers de cirrhose éthylique
- 2 dossiers de cirrhose biliaire primitive
- et 3 dossiers d'hépatite chronique active.

Dans le service du Professeur Poulet, à l'Hopital Tenon, nous avons étudié :
- 5 dossiers de cirrhose éthylique.

Enfin, quelques observations proviennent de divers services parisiens et de province.

Critères de diagnostic

Les critères de diagnostic n'ayant pas été définis par une nomenclature internationale, nous avons repris les signes classiques de ces trois affections habituellement admis par la plupart des auteurs et en particulier par Sheila Sherlock.

Nous avons essayé de rassembler pour chaque malade les éléments positifs et négatifs, tant cliniques que biologiques et histologiques, pour confirmer le diagnostic.

## I.- La CIRRHOSE BILIAIRE PRIMITIVE

encore appelée cholangite chronique destructive non suppurative ou cholostase chronique intra-hépatique, a été schématisée ainsi :

Clinique

- Femme d'âge moyen (35 ans et après)
- Prurit à début insidieux précédant
- Ictère franc, généralisé, tenace

Eventuellement :

- Xanthomes
- Hyperpigmentation cutanée
- Diarrhée par stéatorrhée
- Pas d'altération de l'état général
- Hépatomégalie ferme et lisse
- Splenomégalie

Eventuellement selon le stade de l'évolution :

- Signes d'hypertension portale :
  - Hémorragies digestives
  - Ascite
  - Oedème des membres inférieurs

Biologie

- Augmentation de la bilirubine totale et conjuguée
- Augmentation du chorestérol total
- Augmentation des lipides totaux
- Augmentation des phosphatases alcalines
- Rétention massive de la B S P (avec un premier temps d'élimination traduit par une droite à pente variable, et rapidement un deuxième temps de rétention traduit par une droite horizontale).
- Hyperprotidémie : Albumine normale
  Hyperglobulinémie
- Augmentation des Immunoglobulines, en particulier des IgM
- Eléments du complexe prothrombique normaux
- Transaminases S G P T normales

Immunofluorescence

- Anti corps anti-mitochondries à titre élevé

Laparoscopie

- Foie augmenté de volume, vert et lisse, avec vésicule et canaux biliaires normaux.

Histologie

- Les canaux biliaires septaux et interlobaires ont un épithélium déformé, nécrosé, entouré d'une réaction inflammatoire à cellules mononuclées formant parfois un manchon, parfois groupées en granulome.

Les hépatocytes et les canalicules biliaires sont normaux.

La fibrose et les infiltrats inflammatoires envahissent l'espace-porte et envoient des prolongements stellaires qui dissèquent les travées d'hépatocytes.

A la périphérie de l'espace-porte, il apparaît un labyrinthe de formations tubulaires, néo-canaux et néo-vaisseaux qui prolifèrent, puis disparaissent.

Il s'agit d'une "lésion des fins canaux biliaires intra-hépatiques allant de l'altération cellulaire focale à la destruction totale et disparition du canal dans la sclérose".

L'évolution conduit à une cirrhose macronodulaire non spécifique.

L'exploration radiologique

ne permet pas toujours d'éliminer un obstacle sur les voies biliaires et dans de nombreux cas une laparatomie exploratrice a été réalisée.

## II.- L'HEPATITE CHRONIQUE ACTIVE

a été schématisée ainsi :

Clinique

- Femme jeune (mais se voit à tout âge avec un maximum chez la femme jeune de 18 à 28 ans, et un maximum chez la femme plus âgée, après 50 ans)
- Ictère soit insidieux, soit semblable à celui d'une hépatite aigüe virale, persistant ou à rechutes.
- Fièvre
- Altération de l'état général
- Arthralgies
- Signes cutanés
- Signes de la série rhumatismale
- Hépatomégalie
- Evolution vers l'insuffisance hépato-cellulaire et vers l'hypertension portale.

Biologie

- Augmentation de la bilirubine totale et conjuguée
- Cholestérol total normal ou diminué
- Lipides totaux normaux ou diminués
- Phosphatases alcalines normales
- Rétension massive de la B S P
- Hyperprotidémie : hypoalbuminémie
  hyperglobulinémie
- Augmentation des Immunoglobulines portant sur les IgG.
- Eléments du complexe prothrombique diminués
- Augmentation des transaminases S G P T.

Immunofluorescence

- Présence variable d'anti-corps anti-noyau
- Présence d'anti-corps anti-muscle lisse à titre élevé

Laparoscopie

- Foie augmenté de volume, rouge sombre, lisse.

Histologie

- Les lésions hépatocytaires sont de type hépatique persistant, s'aggravant au cours de l'évolution : foyers de nécrose parcellaire, disséminés dans le parenchyme hépatique, mais prédominant à la périphérie du lobule (piece-meal necrosis) coexistant avec des foyers d'hépatocytes normaux, sans stéatose.

Il apparaît également des infiltrats inflammatoires diffus, prédominant aux espace-porte, présentant parfois un aspect nodulaire, constitués de cellules mononuclées lymphoplasmocytaires.

Une fibrose portale évolutive, disséquante se prolonge dans le parenchyme, déterminant des septa interalvéolaires, isolant des travées d'hépatocytes en rosette. Cette sclérose est riche en néo-canaux biliaires. L'architecture est modifiée avec des nodules de régénération, et l'évolution conduit à une cirrhose macro-nodulaire non-spécifique.

## III. La CIRRHOSE ETHYLIQUE

a été retenue sur les critères suivants :

Clinique

- Intoxication éthylique depuis plus de 10 ans
  éventuellement, polynévrite, tremblement et autres troubles neurologiques de nature alcoolique
- Atteinte hépatique avec cirrhose
  tableau d'ascite
  gros foie mameloné
  splénomégalie
  hémorragies digestives
  oedème des membres inférieurs
- Altération de l'état général.

Biologie

- Augmentation modérée de la bilirubine
- Diminution du cholestérol total et estérifié
- Augmentation des phosphatases alcalines
- Rétention massive de la B S P
- Diminution de l'albumine
- Hyperglobulinémie avec bloc $\beta - \gamma$
- Diminution des éléments du complexe prothrombique
- Elévation modérée des transaminases S G P T.

Les principaux critères de diagnostic ont été rassemblés dans un même tableau pour les trois maladies. Nous n'avons retenu que les observations caractéristiques lorsque au moins deux éléments sur trois étaient indiscutables.

Nous y avons condensé les principaux éléments cliniques de chacune de ces trois affections, puis les résultats des examens complémentaires : Tableau 1.

TABLEAU 1

NOM : PRENOM : DATE DE NAISSANCE :

ADRESSE :

SERVICE : MEDECIN TRAITANT :

DATE DE DEBUT : AGE : SIGNES :

| DATE | | | | |
|---|---|---|---|---|
| ICTERE 0 à +++ | | | | |
| CEP PRURIT 0 à +++ | | | | |
| XANT HOMES. STEATORRHEE | | | | |
| | | | | |
| HCA ARTHRALGIES | | | | |
| PEAU. ANEMIE HEMOLYT. | | | | |
| ETAT GENERAL = à ↓↓↓ | | | | |
| CE INTOXICATION ETHYLIQUE | | | | |
| FOIE 0 à +++ | | | | |
| RATE 0 à +++ | | | | |
| HYPERTENSION PORTALE. ASCITE | | | | |
| HEMORRAGIES. OEDEMES DES M.I. | | | | |
| POLYNEVRITE | | | | |
| BILIRUBINE TOTALE | | | | |
| BILIRUBINE CONJUGUEE | | | | |
| CHOLESTEROL TOTAL | | | | |
| LIPIDES TOTAUX | | | | |
| PHOSPHATASES ALCALINES | | | | |
| B S P | | | | |
| PROTIDES TOTAUX | | | | |
| ALBUMINE | | | | |
| GLOBULINES $\alpha_1$ | | | | |
| $\alpha_2$ | | | | |
| $\beta$ | | | | |
| $\gamma$ | | | | |
| IMMUNOELECTROPHORESE ↑ = ↓ | | | | |
| PROTHROMBINE. PROCON. PROACC. | | | | |
| S G P T . S G O T . | | | | |
| AG AU | | | | |
| IF ANTI NOYAU | | | | |
| ANTI MITOCHONDRIES | | | | |
| ANTI MUSCLE LISSE | | | | |
| LAPAROSCOPIE | | | | |
| HISTOLOGIE | | | | |
| CONCLUSION | | | | |

EVOLUTION : INTERVENTION DATE DG

COMPLICATIONS : DECES : DATE MOTIF

CONCLUSION : DIAGNOSTIC

PROBLEMES PARTICULIERS

Les résultats semblent homogènes ; la plupart des malades n'étaient pas encore au stade de l'hypertension portale.

Nous avons rassemblé toutes les observations étudiées pour chaque groupe de maladie dans un tableau qui permet d'avoir une image de l'affection étudiée :

- cirrhose biliaire primitive, tableau 2
- hépatite chronique active, tableau 3.

et nous avons essayé de mettre en relief les anomalies observées, par exemple, l'augmentation du cholestérol et des lipides, des phosphatases alcalines, la rétention de la B S P dans la C.B.P.; l'augmentation des transaminases S G P T dans l'H.C.A.

TABLEAU 2

CIRRHOSE BILIAIRE PRIMITIVE

| | PRURIT | SIGNES GENER. | BIL. TOT. | CHOL. TOT. | PHOSPH: LIPIDES | ALC. | BSP $P_2$ | SGPT | HISTOLOGIE NECROSE CANAUX | NECROSE HEPATOC. | INFILTRA LUMPHO. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 205 | + | | 125 | 7,30 | 31,5 | 80 | 0 | 35 | + | | ++ |
| 243 | ++ | | 35 | 3,1 | 8,8 | 125 | 0 | 49 | + | + | +++ |
| 279 | ++ | | 26 | 3,4 | 13,2 | 100 | 0 | 57 | + | | ++ |
| 336 | ++ | | 144 | 5,10 | 19 | 150 | 0 | 84 | ++ | | ++ |
| 351 | ++ | | 88 | 9,2 | 37 | 106 | 0 | 62 | + | | ++ |
| 369 | ++ | | 24 | 4 | 17 | 51 | 0 | 50 | + | + | ++ |
| 382 | ++ | | 115 | 3,7 | 15 | 67 | 0 | 70 | + | | +++ |
| 392 | ++ | | 90 | 7,5 | 26,7 | 45 | 0 | 72 | ++ | | +++ |
| 416 | + | | 30 | 2 | 5,1 | 26,5 | 0 | 22 | + | | |
| 422 | + | | 24 | 4 | 12,5 | 60 | 0 | 24 | ++ | | ++ |
| 438 | +++ | | 60 | 1,5 | 5 | 44 | 0 | 9 | + | | ++ |
| 591 | + | | 184 | 3,7 | 15,8 | 105 | | 37 | | | ++ |
| 606 | +++ | | 21 | 3,5 | 10,95 | 110 | 0 | 170 | | ++ | +++ |
| 664 | +++ | | 160 | 2,4 | | 53 | | 21 | | | |
| 670 | ++ | | 41 | 2 | 7 | 26,5 | 0 | 40 | ++ | | ++ |
| 702 | + | | 36 | 3,9 | 13 | 77 | 0 | 28 | | | +++ |
| 723 | 0 | | 106 | 1,9 | | 11,5 | | 45 | ++ | | ++ |
| 744 | ++ | | 160 | 9 | 25 | 47 | 0 | 68 | ++ | | ++ |
| 746 | ++ | | 66 | 3,9 | 12,8 | 42 | 0 | 29 | ++ | | ++ |
| 756 | +++ | | 12 | 3,2 | 19,2 | | 0,1 | 83 | ++ | | ++ |
| 775 | ++ | | | | | 32,5 | | 7 | | | |
| 808 | +++ | | 49 | 2,3 | 9,2 | 62 | 0 | 18 | ++ | | ++ |
| 814 | ++ | | 34 | 3,4 | 12,8 | 27,9 | 0 | 36 | ++ | | ++ |
| 820 | + | | 37 | 1,7 | 15 | 2,5 | 0 | 24 | + | | + |
| 840 | ++ | | 24 | 5 | | 82 | 0 | 22 | | | |
| 842 | ++ | | 104 | 2,8 | 7,6 | 69 | 0 | 34 | ++ | | +++ |
| 843 | 0 | | 90 | 6,3 | 26 | 16 | 0 | 42 | + | | ++ |
| 844 | ++ | | 11 | 2,5 | 7,9 | 114 | 0,53 | 15 | | | |
| 845 | +++ | | 5 | 4,3 | 11,3 | 100 | | 38 | ++ | | ++ |
| 846 | ++ | | 75 | 3,8 | 11,7 | 97,5 | 0 | 24 | + | | ++ |
| 852 | 0 | | 39 | 3,1 | 9,1 | 90 | 0 | | ++ | | ++ |
| 856 | +++ | | 28 | 3,5 | 8,2 | 60 | 0 | 15 | ++ | + | ++ |
| 859 | + | | 26 | 2,4 | 6,6 | 55,5 | 0 | 18 | ++ | | ++ |
| 860 | + | | 6 | 2,8 | | 6,5 | | 7 | ++ | | ++ |
| 861 | 0 | | 10 | 2,15 | 5,75 | 105 | 0 | 18 | ++ | | ++ |
| 862 | +++ | | 40 | 3,06 | 10,75 | 15,8 | 0 | 47 | | | |
| 870 | ++ | | 15 | 1,5 | 11 | | | 27 | ++ | | ++ |
| 880 | ++ | | 208 | 4,4 | 15,9 | 222 | 0,6 | 102 | | | ++ |
| 983 | ++ | | 105 | 3,7 | 11,2 | 72 | 0 | 40 | ++ | | ++ |
| N1 | | | 10 | 2 | 7 | → 50 | | → 50 | | | |

TABLEAU 3

HEPATITE CHRONIQUE ACTIVE

| | PRURIT | SIGNES GENER. | BIL. TOT. | CHOL. TOT. | LIPIDES | PHOSPH. ALC. | BSP $P_2$ | SGPT | HISTOLOGIE NECROSE CANAUX | NECROSE HEPATOC. | INF LYM |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 213 | | +++ | 80 | 12 | 7,25 | 17 | | 77 | | ++ | ++ |
| 233 | | + | 60 | 0,95 | | 8 | | 610 | | | |
| 242 | | ++ | 180 | 0,85 | 4,4 | 21,5 | | 475 | ++ | +++ | ++ |
| 246 | | + | 18 | 2 | 8 | 11 | 0 | 235 | | ++ | +++ |
| 249 | | 0 | | 2,7 | 7,3 | 4,5 | | 230 | | + | ++ |
| 326 | | + | 90 | | | 12 | | 500 | | | |
| 350 | | + | 47 | 1,1 | | 10,5 | | 260 | | | |
| 417 | | 0 | 165 | 2,25 | 9 | 31 | 0 | 160 | | ++ | ++ |
| 431 | | 0 | 44 | 2,3 | 5,6 | 10,7 | 0 | 47 | | ++ | ++ |
| 435 | | + | 135 | 1,6 | | 22 | | 166 | | | |
| 418 | | + | 68 | 4,4 | 10 | 13,2 | 0 | 122 | | +++ | ++ |
| 446 | | | | | | | 0 | | + | ++ | ++ |
| 774 | | 0 | 6,5 | 1,8 | 6,4 | 4,1 | 0 | 152 | | + | + |
| 805 | | 0 | 75 | 2,5 | | 19 | 0,06 | 750 | | ++ | +++ |
| 810 | | 0 | 81 | 4,6 | 10,8 | 31 | | 103 | | ++ | ++ |
| 841 | | + | 174 | 2,75 | 8,6 | 42 | 0 | 41 | | + | ++ |
| 858 | | 0 | 18 | 2,4 | 6,5 | 8,5 | 0 | 150 | | ++ | ++ |
| 863 | | 0 | 22 | 2,10 | 5,5 | 11 | 0,38 | 300 | | + | ++ |
| 871 | | 0 | 44 | 1,9 | | 19,5 | 0 | 1800 | | ++ | ++ |
| 879 | | 0 | 33 | 2,2 | | 22,8 | 0 | 360 | | +++ | ++ |
| 889 | | + | 25 | 1,6 | 6,25 | 31,5 | 1,9 | 67 | | ++ | ++ |
| 890 | | + | 32 | 2,4 | 6,2 | 13 | 0 | 260 | | + | + |
| 891 | | 0 | 164 | 1,9 | | 14 | 0 | 1000 | | ++ | ++ |
| 922 | | 0 | 63 | 1,8 | | 28 | 0 | 375 | | + | +++ |
| 943 | | 0 | 10 | 2,2 | | 60 | | 61 | | | |
| 967 | | 0 | 39 | 1,3 | | 5,2 | | 120 | | +++ | +++ |
| 968 | | 0 | 70 | 2 | 4,9 | 8 | | 360 | | +++ | +++ |
| 974 | | + | 70 | 2,5 | | 4,5 | 0 | 100 | | ++ | ++ |
| 979 | | ++ | 17 | 1,35 | 5,2 | 29 | 0,36 | 330 | | ++ | ++ |
| 980 | | ++ | 11 | 1,65 | 5,8 | 9 | 0,75 | 30 | | +++ | ++ |
| 981 | | 0 | 24 | 1,6 | 4,9 | 4,3 | | 233 | | ++ | +++ |

Nous avons remarqué dans le groupe des C.B.P. comme dans celui des H.C.A. plusieurs associations qui sont figurées dans le tableau n° 4.

- 2 cas de C.B.P. + Acidose tubulaire
- 2 cas de C.B.P. + Sclérodermie
- 1 cas de C.B.P. + Sclérodermie + Thyroïdite d'Hashimoto
- 1 cas de C.B.P. + Syndrome de Sjogren + Syndrome de Raynaud
- 1 cas de C.B.P. + Anémie de Biermer
- quelques cas de C.B.P. + crises polyarticulaires avec signes inflammatoires
- 1 cas de C.B.P. + Antigène Australia

Au total, 7 malades sur 39 étudiés ont présenté une cirrhose biliaire primitive associée à une autre affection.

- 2 cas d'H.C.A. + Anémie Hémolytique
- 1 cas d'H.C.A. + Leucémie lymphoïde chronique
- 1 cas d'H.C.A. + Syndrome de Sjogren
- 1 cas d'H.C.A. + Neurofibromatose de Recklinghausen
- 1 cas d'H.C.A. + Antigène Australia
- 1 cas d'H.C.A. + Antigène Australia + Glomérulo-néphrite membraneuse + épanchement pleural récidivant.

TABLEAU 4

TROUBLES ASSOCIES

| | SCLERODERMIE | P.C.E. SJOGREN | BIERMER. THYROIDITE d'HASHIMOTO | DIVERS |
|---|---|---|---|---|
| C.E. | 0 | 0 | 0 | |
| C.B.P. | 3 | 1 | 2 | 2 Acidoses Tubulaires |
| H.C.A. | 0 | 1 | 0 | 1 Leucémie lymphoïde chr.<br>2 Anémies hémolytiques<br>1 Maladie de Recklinghausen |

AGE et SEXE

Les 102 malades se répartissent ainsi :

32 cas de C.E.:

Quoique cette affection s'observe chez l'homme, nous avons choisi volontairement une majorité féminine pour pouvoir comparer avec les deux maladies suivantes.

L'âge varie entre 33 ans et 75 ans.

39 cas de C.B.P.:

Il existe une majorité féminine (36 sur 39 cas), tout à fait comparable aux données de la littérature.

L'âge varie entre 40 et 80 ans ; cependant deux malades sont très jeunes, l'une âgée de 24 ans, l'autre de 33 ans.

31 cas d'H.C.A.:

Nous retrouvons également la prédominance féminine décrite dans la littérature - 26 sur 31 cas.

L'âge des malades, principalement entre 45 et 70 ans ne représente qu'une partie des H.C.A.

Selon la littérature, il existe un pic autour de 15 ans, un autre vers 65 ans. Une partie de ces malades a échappé à nos investigations car nous n'avons pas travaillé avec les services de Pédiatrie.

Ces résultats sont traduits en histogramme dans le tableau n° 5.

TABLEAU 5

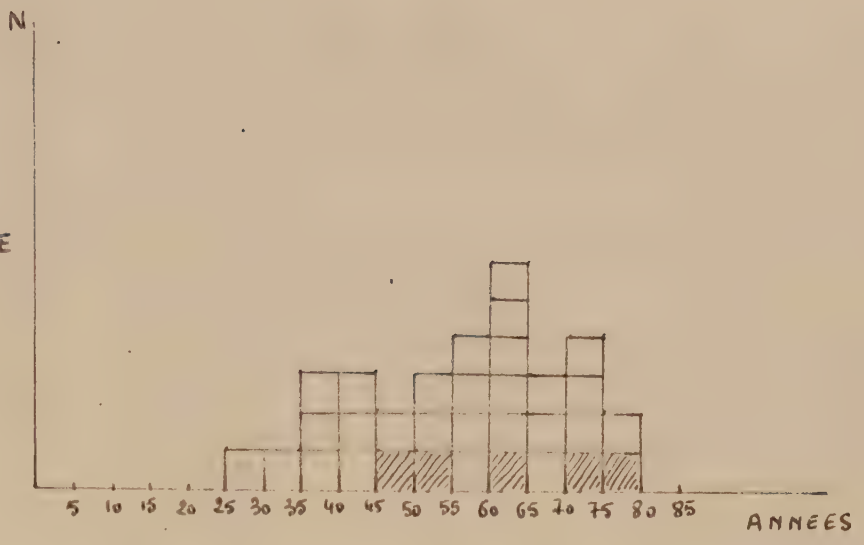
# AGE _ SEXE

HOMME ▨

FEMME □

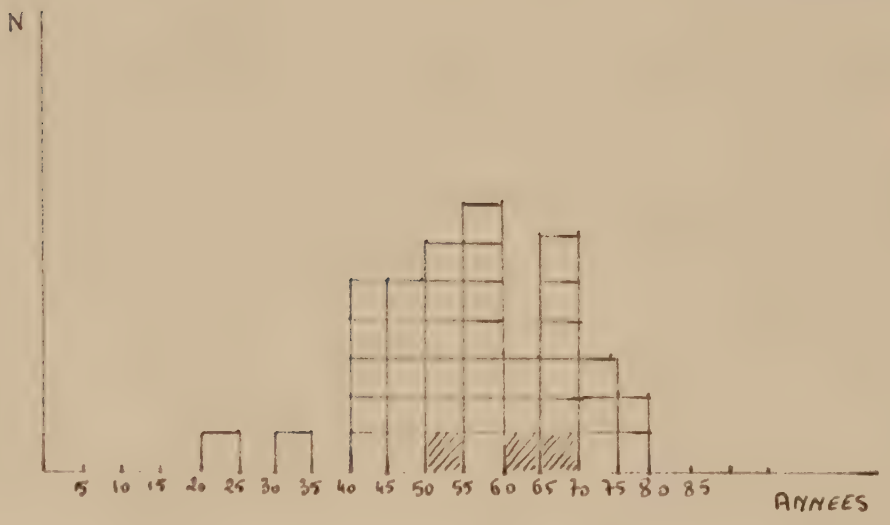
CIRRHOSE ETHYLIQUE

32 CAS




CIRRHOSE BILIAIRE PRIMITIVE

39 CAS




HEPATITE CHRONIQUE ACTIVE

31 CAS

## METHODES : Etudes Immunologiques

### I.- Plan Général

Pour chacun des malades choisis selon les critères cli
ques développés dans le chapitre précédent, nous avons préle
vé :

- 10 ml de sang sur citrate pour la recherche d'anti-
anticorps anti-érothrocytes

- 80 ml de sang sans anti-coagulant afin d'obtenir un minimum de 33 ml de sérum nécessaire aux autres tests.

Le sérum est réparti en différents échantillons congele à - 20°C.

Un peu d'azotehydrate a été utilisé pour éviter l'infe
tion bactérienne.

L'étude proprement dite comporte 21 groupes de réactio
différentes.

#### 1) Dosage des Immunoglobulines IgG, IgA et IgM.

Sans constituer par elle-même la recherche d'une activi
anticorps, la détermination de la quantité des principales classes d'immunoglobulines constitue le premier pas dans l'étude du fonctionnement immunitaire.

Le dosage des protides totaux, l'électrophorèse des protéines et l'immunoélectrophorèse ont été relevés dans le dossier du malade au moment de son hospitalisation.

Certains examens manquants ont été complétés dans le laboratoire d'immunochimie du C.D.T.S. de Paris (Docteur Cl
ROPARS).

Ces premières données ont permis de déceler la présenc
de protéine homogène en quantité suffisante pour être appré
ciée par ces techniques à 1g/l et de vérifier les valeurs obtenues par la suite. La méthode de Mancini a été utilisée pour avoir une valeur quantitative de chacune des trois principales classes d'immunoglobulines.

2) Anticorps mis en évidence par des éléments figurés du sang et par des protéines sériques

Nous y rattacherons les tests immunologiques utilisés dans la sérologie syphilitique, quoique les antigènes utilisés soient d'autre origine, en raison de la similitude des techniques.

Nous avons recherché :

a) les auto anticorps anti-érythrocytes. Leur présence est reconnue par un test de Coombs direct positif. La poursuite de l'examen comporte l'étude de la nature, de la spécificité et de l'activité thermique des anticorps découverts.

b) les anticorps anti globules rouges conservés. Les globules rouges conservés perdent partiellement leur activité I et i et mettent à jour un antigène caché appelé Hr.

c) les anticorps décelant des antigènes érythrocytaires privés. Ceux-ci sont décelés par des hématies possédant un antigène de fréquence rare, inférieure à 1/400ème de l'ensemble de l'espèce humaine, et transmis selon les lois de l'hérédité.

d) les allo anticorps dirigés contre les antigènes faisant partie des principaux systèmes de groupe sanguin les plus importants en transfusion sanguine.

e) les allo hémaglutinines anti A et anti B sont normalement présentes chez tout sujet ne possédant pas l'antigène correspondant et sont plus élevées chez les malades étudiés ici, car l'âge est supérieur à 25 ans.

f) les hétéro anticorps anti-globules rouges de mouton. Grâce à des absorptions sélectives il est permis de définir les anticorps anti Forsman, les anticorps décelant la réaction de la mononucléose infectieuse et certains anticorps mal définis.

g) les anticorps anti-leucocytes. Nos techniques ne décèlent que des anticorps correspondant au système HLA, de nature immune.

h) les anticorps anti-plaquettes. Celles-ci portent les mêmes antigènes et il est probable que nous ayons décelé les mêmes anticorps.

Le test de consommation de l'anti globuline permet de déceler la présence d'auto-anticorps anti-plaquettes et n'a été effectué qu'en cas de thrombopénie inférieure à 100.000 par $mm^3$. En fait, la notion de thrombopénie importante avec présence de mégacaryocytes dans la moelle permet actuellement de suspecter une auto-immunisation anti-plaquettaire.

i) les anticorps anti-immunoglobulines. Selon les techniques et surtout les antigènes décelés, nous avons recherché des anticorps correspondant aux caractères allotypiquesGm et Inv et des anticorps correspondant à des caractéristiques structurales mal connues des immunoglobulines ou facteurs dits "rhumatoïdes".

j) les anticorps anti cardiolipides et antigènes de Reiter. La mise en évidence de ces anticorps est habituelle pour déceler la syphilis. Un test de Nelson permet de faire la preuve de cette maladie ou du Pian, et de ne conserver que les "fausses réactions positives de la sérologie syphilitique".

3) Activité hémolytique du complément sérique global

Quoique le dosage de complément ne fasse pas partie par lui-même de l'étude des anticorps sériques, nous l'avons inclu dans "le profil immunologique" des maladies. Les valeurs effondrées seront surtout considérées en tenant compte d'un défaut de synthèse éventuel et d'une perte excessive avant de considérer une consommation d'origine immunologique.

4) Anticorps mis en évidence par des constituants tissulaires et non spécifiques d'organe.

Ceux-ci ont été mis en évidence surtout par immunofluorescence sur divers organes ou par d'autres techniques permettant selon le type de réaction de reconnaître :

a) anticorps anti-noyaux. Ceux-ci comportent déjà un minimum de 5 antigènes distincts individualisés. L'immunofluorescence permet une étude globale.

b) anticorps anti-mitochondries. L'antigène mitochondrial a fait l'objet d'une localisation sur le feuillet interne des mitochondries. L'unicité ou la dualité de celui-ci est déjà discuté et Doniach individualise deux types de réactions. En outre, les mitochondries permettent de mettre en évidence certains anticorps anti-cardiolipidiques avec un aspect cependant un peu différent.

c) anticorps anti-muscle lisse. L'antigène situé dans le sarcoplasme des fibres musculaires lisses est mal connu. Cependant, on peut discuter sa spécificité d'organe en raison de deux réactions croisées décrites. Une troisième réaction sera analysée ici, confirmant qu'elle est de moins en moins spécifique du muscle lisse.

d) anticorps anti-estomac. Dans cette étude, faute d'isotopes, pour déceler les anticorps anti-facteur intrinsèque, il n'a été recherché que les anticorps antimicrosomes de cellules pariétales de l'estomac.

e) anticorps anti-thyroïde. Les deux plus importants sont dirigés contre la thyréoglobuline et l'antigène microsomal de cellule thyroïdienne. La recherche d'anticorps dirigés contre $CA_2$ (2ème antigène colloïdal) ne fera l'objet de recherche que dans les affections thyroïdiennes et certaines maladies apparentées, comme l'anémie pernicieuse.

f) anticorps anti-surrénale. Il s'agit le plus souvent d'anticorps propre à cet organe, quoique certains anticorps soient positifs contre tous les tissus qui produisent des stéroïdes. Une étude sur l'ovaire (par exemple) permet de dissocier les deux spécificités.

g) anti-épithélium malpighien. Deux aspects très différents correspondent aux anticorps anti-substance intercellulaire de l'épithélium malpighien, et aux anticorps anti-membrane basale des épithéliums malpighiens et para-malpighiens.

h) anti-muscle strié. L'antigène est maintenant localisé dans les bandes I des muscles striés volontaire et cardiaque et dans les bandes des cellules myoïdes du thymus.

i) anticorps dirigé contre un antigène situé dans les cellules bordantes et la bordure en brosse des tubules rénaux du rat. Il ne faut retenir que les aspects non associés aux anticorps anti-muscle lisse.

## II.- METHODES

### 1) Dosage des Immunoglobulines IgG, IgA et IgM

Le dosage quantitatif de ces protéines a été effectué selon la méthode de Mancini, Carbonara et Heremans.

Celle-ci consiste à faire diffuser l'antigène à doser dans un gel d'agar contenant un immunsérum. La surface obtenue limitée par une ligne de précipitation correspondant à la zone d'équivalence est proportionnelle à la quantité d'antigène contenue dans la solution à doser.

Les résultats obtenus ont été comparés aux informations fournies par le dossier clinique : protides totaux, électrophorèse des protéines et immunoélectrophorèse.

### Préparation des plaques

Le dosage a été effectué à partir de plaques préparées au laboratoire ou de plaques Bartigène du laboratoire Behring Werke. Les immunsérums anti $\gamma$, anti $\alpha$, anti $\mu$, provenant du C.D.T.S. de Rouen (Directeur Pr. Cl. ROPARTZ) ont été mélangés dans de l'agarose porté à 56°C (antisérum dilué 0,6 ml, tampon véronal Ph 8,6 $\mu$ 0,1 0,6 ml, agarose à 3 % 6 ml)

En général, les anti $\gamma$ ont été dilués au 1/4, les anti $\alpha$ au 1/8 et les anti $\mu$ au 1/16.

Cette gelose est coulée entre des moules, puis des trous de 3 mm de diamètre sont effectués grâce à un emporte-pièce. Les trous sont vidés par succion avec une trompe à vide. Dans chaque trou on introduit 5 $\mu$ de sérum à tester avec une micropipette d'Effendos ou microseringue, type Hamilton en évitant la formation de bulle.

Etalonnage des plaques

Grâce à une double dilution d'une solution contenant une quantité connue d'antigène (sérum standard Berhing Werke contenant 11,54 g/l d'IgG, 3,88 g/l d'IgA et 1,94 g/l d'IgM) on recherche la zone de linéarité de la courbe d'étalonnage.

Celle-ci est obtenue en général :

- pour l'IgG dilué de 3/64 à 3/256
- pour l'IgA de 1/8 à 1/32
- et pour l'IgM de 3/4 à 3/16.

Dosage d'un serum

Par la méthode d'Ouchterlony la concentration approximative du sérum à doser a été déterminée par une série de dilution par comparaison avec le sérum standard. De cette première étude, on établit deux dilutions du sérum à étudier comprises dans la zone de linéarité de la courbe d'étalonnage.

Après avoir déposé le sérum aux dilutions choisies, on laisse diffuser l'antigène pendant 48 heures en chambre humide. Après lavage et coloration, on détermine à l'aide d'une loupe micrométique la valeur des deux diamètres perpendiculaires pour en obtenir une moyenne. Sur un papier millimétré, on porte les valeurs du sérum normal à différentes dilutions (en abcisse diamètre au carré ou surface $MD^2$ et en ordonnée teneur en immunoglobuline) pour obtenir une droite traçant la surface en fonction de la quantité en immunoglobuline.

De la surface obtenue pour le sérum témoin, on en déduit la quantité d'immunoglobuline à la dilution étudiée. La surface est en effet proportionnelle à la concentration en antigène car les autres données sont constantes sur la plaque : concentration en anticorps, taille de la protéine qui diffuse.

2) Les auto anticorps anti érythrocytes

L'étude des auto-anti érythrocytes se fait par un examen immunohématologique standard qui demande à être complété en ca de résultat positif par d'autres techniques selon les premiers résultats.

Cette méthode doit, dans la mesure du possible, définir avec le plus de précision possible le type d'auto anticorps responsable par son activité thermique, sa nature et sa spécif cité.

A.- Examen immunohématologique standard

Celui-ci a été effectué sur tous les prélèvements.

a) Tests globulaires

α) Test aux antiglobulines ou test de Coombs direct

Le tube de sang prélevé sur citrate est centrifugé à la température du laboratoire pour en retirer le plasma. Les hématies sont divisées en deux tubes, appelés GR 37° et GR 4°

Chacun des deux culots est lavé séparément, soit avec de l'eau physiologique mise à la température du laboratoire, soit avec de l'eau physiologique mise à 4°.; 6 lavages sont effectu

- les premiers sont centrifugés durant quelques minutes à 4.000 tours /minute,

- le dernier, 10 minutes.

Après lavages, les hématies sont remises en suspension en eau physiologique à 5%.

Le test de Coombs est effectué sur plaque d'opaline par agitation douce en mettant en présence une goutte d'hématies et une goutte d'antiglobuline. Il est utilisé deux antiglobu- lines différentes dites polyvalentes aptes à la fois à détecter au moins les immunoglobulines IgG et les fractions du complé- ment.

Deux réactions témoins, l'une avec de l'eau physiologique, l'autre avec du sérum AB éliminent une auto agglutination spontanée, ou une poly agglutinabilité. Un nouveau lavage à 37°C ou à 45°C a lieu en cas d'agglutinine froide.

En cas de test à l'antiglobuline polyvalente positif, on utilise des antiglobulines mono spécifiques anti IgG, anti IgA, anti IgM et anti C. (surtout anti $C_u$ et $C_3$)

β.- Elutions

Elution par la chaleur.- A 20 gouttes de culot d'hématies lavées à 37°C (GR 37°) ou à 4°C (GR 4°) on ajoute un volume égal d'eau isotonique tamponée (pH 7,4). Les deux tubes sont alors portés au bain-marie à 56°C pendant 15 minutes. Les pots de la centrifugeuse à demi remplis d'eau à 56°C sont portés à la même température par immersion dans le bain-marie. Les tubes sont centrifugés dans les pots pendant 1 minute à 4.000 tours/minute. On décante rapidement les surnageants.

Ce sont les éluats E 37 et E 4 selon le point de départ des globules rouges.

L'Eluat E 37 est testé par dilution vis à vis d'un panel rhésus comportant au moins les 4 hématies suivantes : CCDee, ccddee, ccDEE, CD-/CD- trypsinées en suspension à 5 % dans du sérum AB et bromélinées en suspension saline à 5 %.

L'incubation a lieu à 37° pendant 1 heure 1/2.

La lecture est macroscopique, après étalement sur plaque d'opaline.

L'éluab E 4 est testé par dilution vis à vis d'un panel Ii comportant au moins les 4 hématies suivantes : $OI^+$, $OI^-$, $AI^+$, $BI^+$ normales ou trypsinées, en suspension saline à 5 %.

L'incubation a lieu à 4°C pendant 2 heures.

La lecture est faite au microscope après étalement sur lame de verre.

6.- Tests d'autoagglutinabilité des hématies traitées par enzymes protéolytiques

Les hématies du malade sont trypsinées et bromélinées et remises en suspension saline à 5 %. Elles sont mises en contact avec le sérum du malade et le sérum AB. Le portoir est mis 1 heure et demie à 37°C.

La lecture se fait par étalement sur plaque d'opaline et le résultat est noté de - à +++ selon la positivité et l'intensité de la réaction.

Une réaction positive dans 4 tubes indique en général des hématies recouvertes d'un auto anticorps incomplet IgG anti Rh ; il n'y a pas de positivité en cas de simple recouvrement des hématies par le complément.

Une positivité dans les tubes avec le rérum du malade indique la présence d'un anticorps sérique.

b) Tests sériques

En cas de test de Coombs négatif, ils se limitent à la recherche d'agglutinines froides.

Une série de dilution du sérum du malade en saline est mise en contact avec les hématies du malade, d'un $OI^+$ et d'un $OI^-$ à 5 %. Le portoir est mis à 4° pendant 2 heures.

La lecture se fait au microscope après étalement sur une lame de verre.

B.- Examens complémentaires

Ceux-ci ne sont effectués qu'en cas de résultat positif de l'examen immuno-hématologique standard.

L'étude peut être d'ailleurs plus ou moins complète et dépend surtout du résultat précédent.

En cas de test de Coombs direct positif IgG, on pratique une élution à l'éther, (méthode de Vos et Kelsall), et une recherche d'anticorps libres dans le sérum.

En cas de test de Coombs direct positif de type complément, l'étude du sérum doit être particulièrement soigneuse à la recherche de différents types d'auto anticorps :

- Agglutinines froides de spécificité anti I et anti i ou de spécificité anti Sp ou P,
- Anticorps agglutinant à 37° de spéficité anti I ou anti i,
- Anticorps incomplet actif à 37°

3) Anticorps anti-globules rouges conservés

On utilise des globules rouges humains de groupe O laissés à 4°C pendant 30 jours ou des globules rouges frais chauffés avec leur plasma à 56°C pendant 15 minutes.

La transformation en "hématies conservées" est vérifiée par un anticorps n'agglutinant que celles-ci.

A une goutte de sérum à tester on ajoute une goutte d'hématies en suspension à 5 % en saline.

L'incubation a lieu à 4°C pendant 2 heures.

La lecture se fait au faible grossissement du microscope après étalement sur lame.

4) Anticorps dirigés contre des antigènes erythrocytaires privés.

Ces anticorps sont recherchés grâce à des hépaties rares, contenant un antigène érythrocytaire présent chez moins de 1 pour 400 sujets. Le panel utilisé ici comprend les hématies portant l'un des antigènes suivants : Mg, $Mi^a$, $V^n$, $Cl^a$, $Tra^a$, $Ny^a$, P $Bu^a$, $Wr^a$.

Certains antigènes ont déjà pu être rattachés au système MNSs parce qu'ils sont l'un des allèles de M et N ou parce qu'ils participent au complexe MNS : Mk, Mg, Me, Mia, Far.

D'autres font partie du système Rh.

D'autres enfin restent isolés.

Dans un premier temps, le sérum à tester est mis en présence vis à vis d'un panel d'hématies permettant de déceler les anticorps se manifestant à la température du laboratoire en milieu salin anti I, M, N, P, mais aussi les rares anticorps anti Rh "salin".

Dans un deuxième temps, après absorption éventuelle de ces anticorps, le sérum est testé vis à vis du panel d'hématies rares : une goutte de sérum et une goutte de suspension d'hématies en saline à 5 %.

L'incubation se fait à la température du laboratoire ou mieux à 16°C pendant deux heures.

La lecture se fait au microscope, à faible grossissement, après étalement sur lame.

5) Allo anticorps naturels ou immuns dirigés contre les allotypes les plus importants des globules rouges humains.

Ceux-ci sont déterminés par une recherche d'agglutinines irrégulières contre un panel de 10 hématies contenant les antigènes les plus fréquents : $P_1$, M, N, S, s, C, $C^W$, c, D, E, e, Kell, Jka, Jkb, Fya, Lua, Lea, Leb.

Le sérum à étudier est distribué contre ce panel et testé par les différentes techniques suivantes :

a) en saline à 22°C.

L'incubation est de deux heures, à la température du laboratoire et la lecture se fait par étalement sur lame au microscope au faible grossissement.

b) en AB à 37°C.

L'incubation est de une heure et demie à 37° et la lecture se fait par étalement sur une plaque d'opaline suivi d'une agitation douce.

c) par test de Coombs.

Après incubation du sérum et d'hématies trypsinées en milieu salin pendant une heure, on effectue avec la moitié des hématies lavées un test de Coombs sur plaque, avec une antiglobuline polyvalente à prédominance anti-complément. Puis, à une goutte d'hématies lavées à 5 % on ajoute dans un tube rhésus une goutte d'antiglobuline polyvalente à prédominance anti IgG.

La lecture se fait au faible grossissement du microscope.

d) en broméline saline à 37°C.

L'incubation se fait en tube rhésus à 37° pendant une heure à une heure et demie.

La lecture se fait après étalement sur plaque d'opaline et agitation douce.

6) Allohémagglutinine Anti A et Anti B

Le groupe sanguin du malade ABO a été déterminé par la méthode de Beth Vincent et la méthode de Simonin.

Dans les cas d'hypogammaglobulinémie, la méthode de Simonin peut être sensibilisée en utilisant 20 gouttes de sérum pour une goutte de suspension d'hématies test A ou B.

Titrage en tubes : Celui-ci a été fait selon les normes internationales pour déterminer le titre d'un sérum test anti A ou anti B pour groupage. Un volume de sérum pour un volume de globules rouges tests à 10 % dans des tubes de Kahn, à la température du laboratoire ; Courte centrifugation ; Lecture macroscopique en agitant légèrement les tubes.

La réponse est donnée en $\pm$ au pur, 1/2, 1/4, 1/8, 1/16, 1/32, 1/64, 1/128, 1/256.

La recherche d'activité hémolytique et de l'absorption sur les substances de groupe permet de distinguer les :

Allohémagglutinines anti A et anti B naturelles ;

celles-ci sont absorbées sur les substances de groupe salivaires et ne sont pas hémolysantes.

Allohémagglutinines anti A et anti B immunes ;

celles-ci sont mal absorbées sur les substances de groupe et sont, au contraire, hémolysantes.

7) Anticorps antiglobule rouge de mouton

La recherche a été effectuée selon la méthode de Paul-Bunnell et Davidsohn.

Les sérums sont d'abord inactivés 30 minutes à 56°C pour éviter l'activité hémolytique des anticorps.

Le sérum est ensuite réparti en 3 tubes :

- le premier, où il sera dilué au 1/5è en saline
- le deuxième où il sera absorbé sur une émulsion de globules rouges de boeuf (réactif de l'Institut Pasteur), à raison de 1 volume pour 4 volumes d'émulsion, pendant deux heures.
- le troisième, où il sera absorbé de la même façon sur une émulsion de rein de cobaye.

Après centrifugation, le sérum au 1/5 non absorbé ou absorbé sur les préparations est testé sur les hématies de mouton.

On effectue à partir de ces trois sérums une série de dilution : 1/5, 1/10, 1/20, 1/40 ..... ; on ajoute à 0,5ml de sérum 0,1ml de globules rouges de mouton à 2 % en saline.

Les tubes sont laissés 10 minutes à 22°C puis centrifugés à 4.000 tours/minute.

La réaction est lue macroscopiquement par agitation douce des tubes en appréciant l'absence d'agglutination (les hématies se remettent en suspension en fumée en cas de réaction négative; les hématies restent agglutinées en cas de réaction positive avec une intensité variant de + à +++).

Les résultats sont donc - ou + au 1/5, 1/10, 1/20.....

En outre, selon le résultat observé au cours des séries correspondant au sérum absorbé sur hématies de boeuf et sur rein de cobaye, on peut distinguer trois types d'hétéro agglutinines de mouton :

a) anticorps de la mononucléose infectieuse :

il y a absorption sur hématies de boeuf, mais non sur rein de cobaye.

b) anticorps anti Forsman :

dans ce cas, le rein de cobaye (Forsman +) donne une absorption et non les hématies de boeuf (Forsman-)

c) parfois on obtient une absorption à la fois sur les hématies de boeuf et sur le rein de cobaye ; nous classerons ce résultat sous le nom de réaction inominée.

8) Leucocytes

6 échantillons de sang de groupe O sont prélevés sur citrate à 3,8 %.

Les tubes sont inclinés à 45°C pendant trois heures.

Au bout de ce temps, on prélève à l'aide d'une pipette Pasteur fine, la couche leucocytaire avec un minimum de plasma.

On centrifuge 1 minute à 850 tours/minute pour éliminer le plasma.

Le culot est remis en suspension dans un plasma déplaquetté. Celui-ci est constitué par le mélange des 6 plasmas des tubes prélevés, centrifugés 20 minutes à 4.000 tours/minute afin d'éliminer les plaquettes.

La réaction se fait en tube Rh en mélangeant une goutte de sérum à étudier (celui-ci doit être inactivé à 56°C pendant 30 minutes et citraté à raison de 1 goutte de citrate à 10 % pour 5 gouttes de sérum) et trois gouttes de suspension leucocytaire.

On laisse deux heures à 37°C et on lit le résultat au miroir concave.

- Une réaction positive donne une image granuleuse éparpillée au fond du tube.
- Une réaction négative donne un petit culot bien rassemblé au fond du tube.

9) Plaquettes

6 échantillons de sang de groupe O sont prélevés sur citrate à 3,8 %.

Les tubes sont inclinés à 45°C pendant trois heures.

On utilise le plasma riche en plaquettes constitué par le surnageant.

On dispose sur une plaque de Kline 2 gouttes de chaque plasma riche en plaquettes et 1 goutte de sérum du malade citraté et inactivé.

L'agitation se fait pendant 20 minutes sur agitateur de Kline.

La lecture est macroscopique sur fond noir où l'on recherche la présence d'agglutinats.

10) Anticorps anti-immunoglobulines

a) Allo anticorps anti Gm ou Inv.

b) Les facteurs rhumatoïdes.

Ce type de réaction met en évidence des anticorps IgM provoquant l'agglutination d'hématies ou de particules inertes ayant fixé des IgG.

La sensibilisation peut se faire par des gammaglobulines animales ou humaines.

a) Technique de Waler-Rose, modifiée par Podliachouk, Eyqyem et Jacqueline.

Pour cette technique, on utilise des globules rouges humains O lavés en suspension à 2 % en eau physiologique que

l'on sensibilise par un immun sérum de lapin antiglobules rouges humains non agglutinant. Celui-ci est préparé par l'Institut Pasteur et doit être dilué en eau physiologique à un titre variable dépendant du lot considéré.

On mélange à parties égales dans un bêcher la suspension globulaire à 2 % et l'immun sérum de lapin anti-hématies humaines dilué au titre convenable, en versant rapidement l'immun-sérum dans la suspension globulaire et en retransvasant 5 à 6 fois.

On laisse une heure à l'étuve à 37°C.

On effectue une série de dilution du sérum à tester en eau physiologique à partir de 1/4.

La réaction proprement dite consiste à mettre en contact 0,2 ml du sérum à différentes dilutions et 0,2 ml d'hématies sensibilisées.

Les tubes témoins comprennent le contrôle du sérum vis à vis des hématies non sensibilisées et l'absence d'agglutination des globules rouges sensibilisés.

L'incubation se fait une heure à 37°C au bain-marie.

La lecture se fait par agitation douce en notant le dernier tube présentant encore des agglutinats.

Une seconde lecture peut être faite en laissant les tubes à 4°C pendant la nuit. Les tubes sont réchauffés 30 minutes à la température du laboratoire, puis une deuxième lecture est réalisée dans les mêmes conditions.

b) Réaction au latex : "facteurs antiglobuliniques"

Réaction sur plaque : on utilise des particules de latex recouvertes de gammaglobulines humaines obtenues par fractionnement à l'éthanol (fractions II de Colin) et commercialisées sous le nom de Rhumatest.

Réaction en tube : on sensibilise des particules de latex par des gammaglobulines humaines.

Pour cela, on prépare une suspension de particules de latex : 1 ml de préparation de latex dans 35 ml de tampon glycocolle pH 8,2. Le pool de sérums humains apte à la recherche du facteur rhumatoïde a été chauffé à 63°C pendant quelques minutes et mis en suspension dans du tampon glycocolle à raison de 5 ml du pool déjà dilué au 1/5 et 15 ml de tampon glycocolle.

On sensibilise les particules de latex en mélangeant à parties égales 20 ml de suspension de latex et 20 ml de la solution de globuline chauffée en transvasant l'une dans l'autre solution.

Le sérum à tester est dilué en tampon glycocolle à partir du 1/10 ; 0,5 ml de sérum à différentes dilutions sont incubés avec 0,5 ml de latex recouvert de gammaglobulines humaines pendant 90 minutes à 56°C.

On centrifuge 3 minutes à 2000 tours/minute.

La lecture se fait au miroir concave après remise en suspension du culot centrifugé.

11) Réactions de la sérologie syphilitique

- antigène cardiolipidique
- antigène de Reiter
- réaction de N elson

12) Dosage de l'activité hémolytique du complément global

Cette mesure a été effectuée selon la méthode de Vargues.

Le dosage du complément sérique est déterminé à partir du temps nécessaire pour hémolyser 50 % des hématies sensibilisées.

Principe.- Les méthodes classiques de Mayer et de Roulier déterminent la valeur du complément sérique par la dilution donnant une hémolyse de 50 % au bout d'un temps fixe.

Il est nécessaire d'effectuer une série de dilution du sérum à tester en tampon de Lévine et Mayer.

Après incubation à 37°C du sérum avec les hématies sensibilisées pendant un temps fixe (1 heure), la réaction est arrêtée en plaçant les tubes à 4°C.

On centrifuge les tubes et on lit l'hémolyse au spectrophotomètre. On porte les valeurs expérimentales obtenant la dilution du sérum en fonction de l'hémolyse.

La valeur CH 50 du sérum étudié est l'inverse de la dilution du sérum pour 50 % d'hémolyse.

Dans la méthode de Vargues, le volume de sérum est fixe et on détermine le temps nécessaire à hémolyser 50 % des hématies.

De ce temps, on détermine la quantité biologique de complément présent grâce à une courbe du temps des CH 50 en fonction des unités de complément présentes dans un même volume.

Au préalable, Vargues et Audran ont défini une unité arbitraire de complément : "Une unité de complément CH 50 est égale à la quantité de sérum qui hémolyse à 37°C et en 30 minutes 50 % des hématies sensibilisées de façon optimale. Le volume final de la réaction étant ramené à 1 ml, le titrage s'effectuant en tampon de Mayer et Levine".

Les valeurs obtenues par la méthode de Mayer utilisant un volume final de 7,5 ml sont de l'ordre de 40 unités pour un sérum normal.

Pour la technique de Roulier, le volume final est de 3 ml et le titre normal est voisin de 100 unités.

Pour un volume final ramené à 1 ml, ces deux techniques donnent un même chiffre de 300 unités.

La réaction se fait avec 100 000 000 à 200 000 000 hématies par ml.

L'utilisation des mesures néphélométriques employées par Vargues permet de n'utiliser que 10 000 000 hématies par ml et le titre passe alors à 500 unités CH 50 pour le même sérum.

Méthodes

Une suspension d'hématies de mouton sensibilisées à 10 000 000 cellules par ml est réalisée.

Les hématies de mouton sont lavées en tampon de Mayer et Lévine.

Avec la suspension d'hématies à 10 000 000 par ml, la densité optique obtenue par néphélométrie à 630 mμ est de 0,36 pour l'appareil JOUAN Junior que nous avons utilisé. En outre, la densité optique obtenue est linéaire de 0 à 20 000 000 hématies par ml ; 5 ml d'hématies sensibilisées très homogènes sont portées dans un bain-marie à 37°C.

Après une demi-heure, on ajoute 0,1 ml du sérum à étudier, puis on agite.

Le chronomètre est déclenché.

Après une minute, le mélange est porté dans une cuve du spectrophotomètre.

On observe le déroulement de l'hémolyse et on arrête le chronomètre lorsque l'aiguille passe par la moitié de la valeur initiale.

Du temps obtenu, on déduit le nombre d'unités de complément grâce à la courbe parabolique du nombre d'unités CH 50 par ml de sérum en fonction du temps pour hémolyser 50 % des hématies.

Les valeurs obtenues par Vargues portant sur 1452 donneurs de sang ont donné une moyenne de 483 u CH 50 avec un écart-type de 50 pour les hommes et de 459 uCH 50 avec un écart-type de 67 pour les femmes.

Dans cette statistique, le test de Student donne une valeur de 0,1, ce qui montre que la différence entre les deux groupes n'est pas significative.

Dans une série de 632 donneurs de sang, nous avons trouvé des valeurs de $514 \pm 70$, ce qui n'est pas statistiquement différent des valeurs ci-dessus.

13 à 21) Les Anticorps anti-tissus

La recherche d'anticorps vis à vis de différents antigènes tissulaires a été effectuée par immunofluorescence pour la plupart d'entre eux et par hémagglutination pour les anticorps anti thyréoglobuline.

A.- Immunofluorescence

a) les Sérums : Ceux-ci ont été réchauffés à la température du laboratoire pendant deux heures pour éviter certains anticorps dits "froids". Les sérums sont dilués en tampon phosphate isotonique pH 7,4 et testés : non dilués, au 1/4, au 1/10 et au 1/100 pour déceler une réaction positive et ne pas passer à côté d'un phénomène de zone.

b) les Tissus : Ils ont été pris dans différentes espèces : rat, souris, singe et homme.

Chez le rat mâle ou femelle de 3 à 6 mois, au cours d'une anesthésie à l'éther, il a été prélevé le foie, le rein, l'estomac, les glandes salivaires, l'oesophage et le diaphragragme.

Chez la souris, on a utilisé l'estomac dans sa portion glandulaire, c'est à dire la partie supérieure de la moitié inférieure ; en effet, chez les rongeurs, la moitié supérieure de l'estomac est constituée d'épithélium malpighien comme l'oesophage avec du muscle strié.

Chez le singe, "Cinocephale papio papio", on a prélevé la surrénale.

Enfin, chez l'Homme, on a utilisé une thyroïde hyperactive de maladie de Basedow, retirée lors d'une intervention chirurgicale.

Les organes prélevés sont mis en saline et transportés à 0°C grâce à un récipient entouré de glace jusqu'au laboratoire et disséqués dans les deux heures qui suivent le prélèvement. Les morceaux d'organes sont placés sur une feuille d'aluminium et plangés dans l'azote liquide pendant 1 à 2 minutes jusqu'à cessation du bouillonnement.

Ils sont ensuite conservés à - 75°C (congélateur Reveo) jusqu'à ce que des coupes soient effectuées, au bien, utilisés immédiatement. (à - 20°C la durée de la validité des tissus ne dépasse pas 72 heures.

c) les Antiglobulines marquées à l'isothiocyanate de fluorescéïne

Certains réactifs sont des antiglobulines marquées polyvalentes. Ce sont des lots commerciaux provenant de l'Institut Pasteur de Paris. Ils ont été contrôlés non dilués sur les différents tissus pour leur absence d'anticorps anti-tissus et de fluorescence de fond.

La validité et le titre à utiliser ont été testés vis à vis de trois sérums connus contenant un seul anticorps, donnant un aspect net qui chute de façon franche au cours des dilutions.

- Sérum a.- Sujet atteint de maladie de Waldenström contenant un anticorps anti noyaux de titre 1/200 avec aspect à renforcement périphérique de nature IgG.

- Sérum b.- Sujet atteint d'hépatite chronique active contenant un anticorps anti-noyaux d'aspect homogène et de titre 1/50è de nature IgA.

- Sérum c.- Sujet atteint de maladie de Waldenström donnant une fluorescence au niveau des glomérules rénaux jusqu'à une dilution de 1/4000è dûe à un anticorps de nature IgM.

Les antiglobulines polyvalentes utilisées ont pu être diluées entre le 1/40è et le 1/60è selon les lots et certains auraient pu l'être au 1/80è.

Les antiglobulines fournies par l'Institut Pasteur ne congèlent pas à- 20°C par un procédé que nous ne connaissons pas et peuvent être stockées à cette température sans avoir à les décongeler.

Des antiglobulines monospécifiques anti $\gamma$, anti $\alpha$, et anti $\mu$ marquées ont été utilisées pour connaître la nature des anticorps anti-tissus de titre supérieur au 1/10è.

Elles proviennent du Centre Départemental de Transfusion sanguine de Rouen, et ont été contrôlées comme précédemment pour s'assurer de leur monospécificité et de la dilution à utiliser (en général du pur au 1/4).

D.- La méthode.

La méthode indirecte de Coons et coll ou dite en sandwich ou en deux temps a été utilisée pour la détection des anticorps

Trois à quatre organes sont associés pour constituer des blocs permettant de mieux déterminer certains anticorps et déceler les fausses réactions positives.

Nous avons ainsi constitué :

- Bloc I : foie de rat, rein de rat, estomac de rat et glande salivaire de rat.
- Bloc II : thyroïde humaine de maladie de Basedow, estomac de souris, surrénale de singe et rein de rat.
- Bloc III : foie de rat, oesophage de rat et diaphragme de rat.

Les organes sont disposés les uns à côté des autres et sous enceinte à - 20°C ; de l'eau physiologique glacée est placée entre eux pour assurer leur cohésion.

Le cryostat (International Company Equipement) est réglé à - 22°C.

Les coupes sont faites à 4 $\mu$ et sont posées par adhérence sur une lame de verre à la température du laboratoire.

On peut aider au besoin la fixation par chauffage de la lame grâce à la pulpe de l'index placée de l'autre côté de la coupe.

Les coupes sont séchées grâce à un ventilateur pendant 30 minutes environ.

Elles peuvent être utilisées immédiatement ou stockées à - 75°C. Dans ce dernier cas, elles doivent être à nouveau séchées.

Aucune fixation par alcool ou acétone n'est effectuée.

Le sérum à tester est déposé sur la coupe de façon à recouvrir complétement celle-ci.

La durée de contact a été de 20 minutes pour les blocs I et II et de 45 minutes pour le bloc III.

Les lames ne doivent jamais sécher et pour cela les coupes sont mises en atmosphère humide, et recouvertes à nouveau par du sérum, si nécessaire.

Trois lavages de 5 minutes sont effectués en eau isotonique tamponnée (pH 7,4).

Les lames sont essuyées autour des coupes et deux gouttes d'antiglobuline marquée sont déposées sur celles-ci.

Le temps de contact est de 15 minutes.

Après trois lavages, les coupes sont montées entre lame et lamelle en glycérine tamponnée en évitant les bulles d'air.

La lecture se fait au microscope à fluorescence en lumière bleue violette (filtre d'arrêt et filtre d'émission) ; le grossissement x 100 permet de repérer les différents organes et leur positivité respective.

La recherche de l'anticorps et son aspect se fait au grossissement x 40 ; parfois en immersion et grossissement x 1000 pour l'anticorps anti-muscle strié.

B.- Hémagglutination passive

N ous avons utilisé des hématies de mouton formolées, recouvertes de thyroglobuline (réactif Wellcome) préparées selon la méthode de Fulthospe.

Le sérum à tester est absorbé sur des hématies de contrôle 0,1 ml pour 0,4 ml d'hématies.

On laisse 10 minutes à la température du laboratoire, puis on centrifuge.

0,1 ml de sérum à tester est distribué aux dilutions 1/5, 1/25, 1/250, 1/2500, 1/25000, 1/250000, 1/2 500 000, puis 0,1 ml de sérum à la dilution 1/5 est mis pour le contrôle dans une plaque avec des trous en forme de V.

A chaque dilution, on ajoute une goutte d'hématies formolées recouvertes de thyroglobuline ou une goutte d'hématies formolées pour le tube témoin.

On agite, puis on laisse la plaque jusqu'au lendemain matin à la température du laboratoire.

En cas de résultat négatif, les hématies sont rassemblées au fond du trou en V et apparaissent comme un point ou un petit cercle.

Un résultat positif donne un tapis cellulaire le long de la paroi du trou.

Le tube de contrôle doit être négatif, sinon une nouvelle absorption sur hématies de mouton est nécessaire.

13) Anticorps anti-noyaux

Ceux-ci sont visibles sur tous les organes, mais l'organe de référence est le foie de rat, car la taille des noyaux est plus grande et l'aspect de la fluorescence y est plus facile à lire.

Cependant, d'après notre expérience, les noyaux des fibres musculaires lisses sont plus sensibles d'une ou deux dilutions.

La surrénale est très sensible pour les anti-noyaux d'aspect moucheté.

Les différences de sensibilité des noyaux selon les organes dépendent probablement d'une quantité variable en antigène et non d'une différence antigénique ; et il ne nous a pas paru intéressant de noter comme certains auteurs les réactions sur chaque organe qui apparaissent toujours dans le même ordre.

L'aspect de la fluorescence a été lue au niveau du foie de rat, au grossissement x 400.

Avec Beck, nous avons retenu les aspects à renforcement périphérique (shaggy), homogène (homogeneous), moucheté (speckled) et nucléolaire (nucleolar).

Ceux-ci ont été reconnus par la plupart des auteurs.

Cependant, d'autres aspects ont aussi été décrits : en comète, réticulaire, macronodulaire.

En prenant un sérum donnant un aspect à renforcement périphérique sur des coupes fraiches, nous avons observé un aspect en comète sur les coupes fixées par l'acétone, nodulaire sur les coupes fixées par l'alcool.

La non-fixation des coupes et la qualité de celles-ci limitent les nombreux aspects décrits.

14) Anticorps anti-mitochondries

L'organe de référence est le rein, car la fluorescence est assez intense au niveau des tubules rénaux.

En outre, il n'a pas encore été décrit d'anticorps anti-tubules rénaux en pathologie humaine.

Cependant, Doniach a signalé des résultats positifs dûs à des anticorps anti-cardiolipides au cours de la syphilis secondaire, légèrement différents des anticorps anti-mitochondries.

Sur les trois organes du Bloc I, l'aspect est caractéristique d'un anti-mitochondrie si on observe les réactions suivantes :

a) rein : fluorescence des tubules, contrastant avec la négativité des glomérules.

Les tubules de la région médullaire nous ont paru plus sensibles (1 dilution de plus) et plus positifs que les tubules de la région corticale.

2) estomac : les cellules pariétales ont une sensibilité égale aux tubules de la région médullaire.

L'association à une fluorescence des cellules principales plus faible et à une fluorescence très fine en stries au niveau du muscle lisse est caractéristique, mais n'est nette que pour les anticorps forts.

3) glande salivaire : la fluorescence au niveau des canaux salivaires est très intense et nettement granulaire.

Cependant, cet organe donne un titre inférieur d'une dilution aux tubules rénaux, et les faibles anticorps ne sont pas décelables.

Nous n'avons pas été gêné par les anticorps anti-canaux salivaires.

15) Anticorps anti-muscle lisse

Ceux-ci sont décelés au niveau de l'estomac de rat et au niveau du rein de rat.

Ils donnent une fluorescence du sarcoplasme des fibres musculaires lisses de la muscularis mucosae de la couche musculaire de l'estomac, et de la couche moyenne des artères abondant au niveau du rein.

La sensibilité est égale au niveau des différents organes ci-dessus.

Il ne faut compter que les réactions nettement positives où chaque fibre musculaire se distingue nettement de la voisine par un espace négatif correspondant au sarcolemne.

D'autres tissus donnent une réaction croisée avec les anticorps anti-muscle lisse : glomérules rénaux, foie avec un aspect polygonal, mais ils sont moins sensibles.

En outre, une réaction positive au niveau des glomérules rénaux nous a paru répondre à un autre anticorps.

Au niveau de l'estomac de rat et des glandes salivaires,

les épithéliums cylindriques sont entourés de fibres musculaires lisses dont la sensibilité est légèrement inférieure aux artères et à la muscularis mucosae.

Certains sérums donnent une fluorescence du sarcolemne et doivent être considérés comme négatifs.

16) Anticorps anti-estomac

Ceux-ci sont recherchés au niveau de l'estomac de souris.

La fluorescence des cellules pariétales ou bordantes est nette, avec un aspect totalement négatif des cellules principales.

La présence du rein permet d'éliminer les anticorps anti-mitochondries.

Il semble y avoir très peu de fausses réactions positives au niveau des cellules pariétales de souris.

Cependant, les anticorps anti-muscle lisse donnent un aspect particulier que nous décrirons.

17) Anticorps anti-thyroïde

Nous avons utilisé :

- l'immunofluorescence sur thyroïde non fixée de maladie de Basedow pour déceler les anticorps anti-microsomes de thyroïde.

- l'hémagglutination passive pour rechercher les anticorps anti-thyreoglobuline.

- l'immunofluorescence sur thyroïde de Basedow fixée par l'acétone a été employée pour rechercher l'anticorps contre le 2ème antigène colloïdal, uniquement dans les affections thyroïdiennes ou apparentées.

18) Anticorps anti-surrénale.

Il a été utilisé de la surrénale normale de singe dont

la sensibilité est à peine inférieure à celle d'une surrénale de maladie de Cushing prélevée en salle d'opération.

En cas de résultat positif, un contrôle a été effectué sur l'ovaire pour différencier anticorps spécifique de surrénale et anticorps positif sur tous les tissus stéroïdes.

19) Anticorps anti-épithélium malpighien

L'oesophage de rat est placé verticalement entre le foie et le muscle strié, pour obtenir une coupe perpendiculaire à l'axe de l'organe.

La lecture des résultats est assez difficile.

Certains sérums normaux donnent une faible fluorescence entre les cellules malpighiennes et Beutner ne considère comme valable qu'une fluorescence à un titre supérieur au 1/80è.

D'autres sérums donnent une fluorescence uniquement de la première couche des cellules malpighiennes, aisée à reconnaître du vrai anticorps anti-substance intercellulaire où toutes les couches sont positives.

Enfin, certains sérums peu dilués donnent une fluorescence cytoplasmique.

La lecture de l'anticorps anti-membrane basale ne pose pas de problème car cette zone n'est jamais spontanément fluorescente.

20) Anticorps anti-muscle strié

Le diaphragme de rat est empilé, couche sur couche, et déposé sur le portoir de façon à ce que les fibres musculaires soient coupées dans le sens de leur longueur.

Osserman ne considère comme valables que les fluorescences à un titre supérieur à 1/16è.

Cependant, comme Felkamp, il nous paraît aisé d'éliminer les fausses réactions positives.

Lorsque le muscle strié paraît plus fluorescent que les autres tissus, celui-ci doit être examiné en immersion au grossissement x 1000.

Des stries fines n'ont aucune valeur et peuvent se voir avec les sérums normaux.

Une fluorescence en double bande épaisse est caractéristique des anticorps anti-muscle strié dirigés contre un antigène situé dans les bandes I

21) Hétéro-anticorps anti-cellules pariétales et anti-bordure en brosse des tubules rénaux de rat.

Cet anticorps se met en évidence sur l'estomac et le rein de rat.

La fluorescence est grossière, en rayons de roue au niveau du cytoplasme des cellules pariétales de l'estomac et dentelée au niveau du pôle urinaire des tubules rénaux de la région corticale du rein.

L'absence de réaction sur les tissus des autres espèces, en particulier la souris, constitue un caractère important pour distinguer cet anticorps d'une réaction croisée des anticorps anti-muscle lisse.

# R E S U L T A T S

## Dosage des Immunoglobulines

### Immunoglobulines IgG - TABLEAU 6 -

Le dosage des immunoglobulines IgG chez les sujets normaux varie de 5 à 20 g/l.

Dans la cirrhose éthylique, les immunoglobulines IgG sont dans les limites de la normale dans 58 % des cas ; dans 5 % des cas, les IgG sont inférieures à 5 g/l ; dans 37 % des cas, elles sont supérieures à 20 g/l, s'élevant jusqu'à 40 g/l.

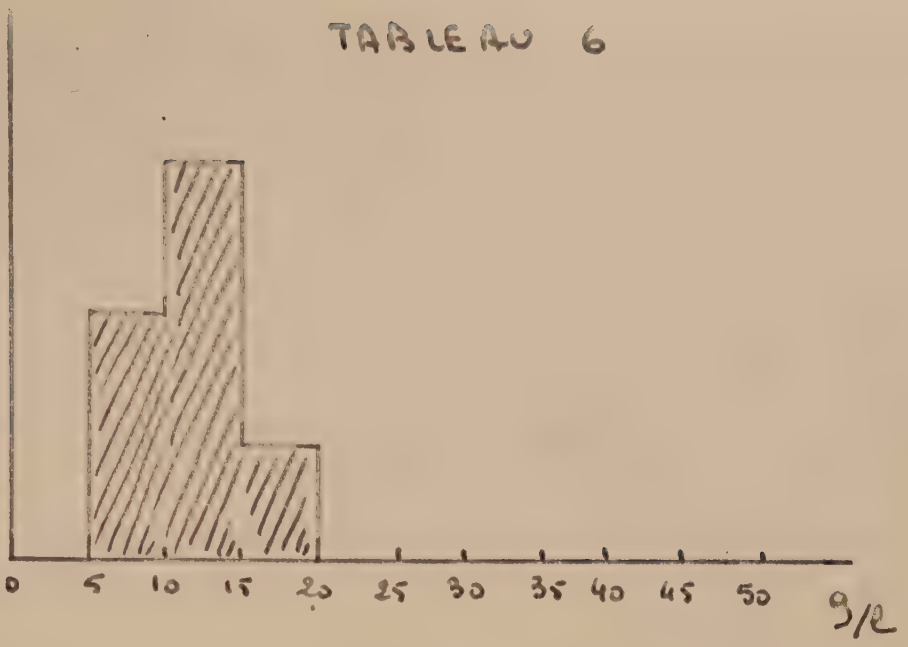
Dans la cirrhose biliaire primitive, les IgG sont dans les limites de la normale dans 60 % des cas ; dans 5 % des cas, elles sont inférieures à 5 g/l et dans 35 % des cas, elles sont supérieures à 20 g/l, atteignant 40 g/l.

Dans l'hépatite chronique active, les IgG restent dans les limites de la normale dans 20 % des cas ; et dans 80 % des cas, elles sont supérieures à 20 g/l ; dans deux cas, le taux d'IgG dépasse 50 g/l.

TABLEAU 6

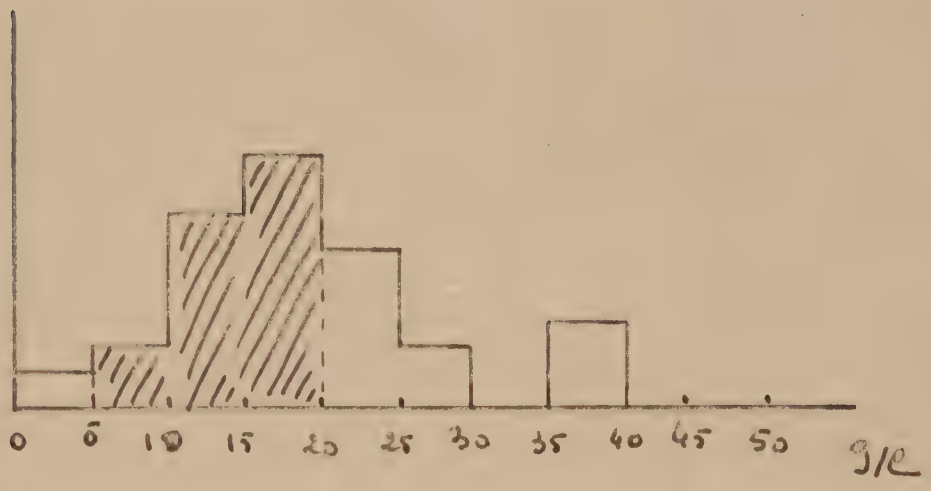
# Ig G

SUJETS NORMAUX



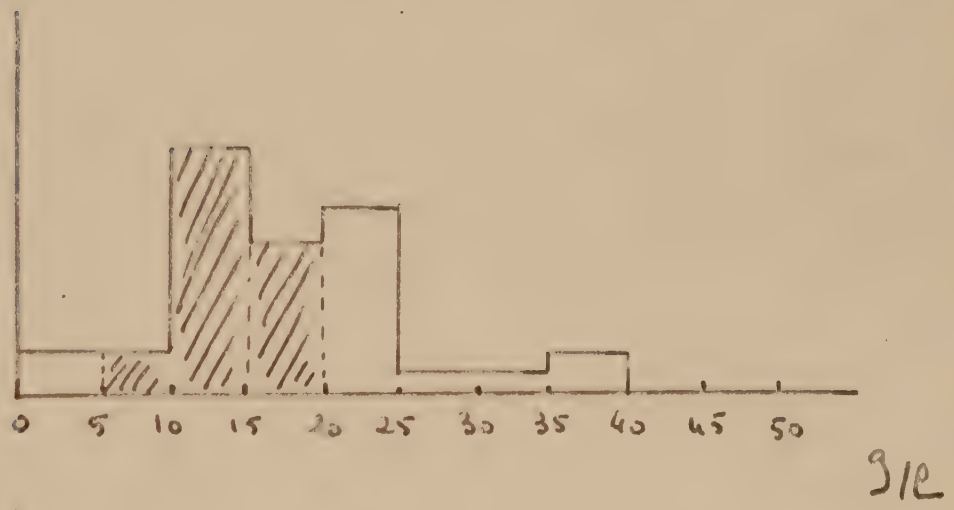

## C. E.

37 % > 20 g/l



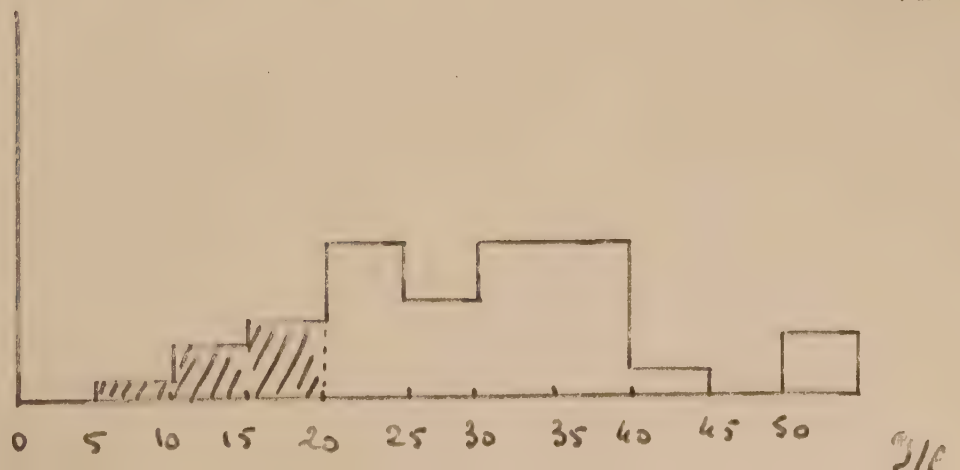

## C. B. P.

35 % > 20 g/l




## H. C. F.

80 % > 20 g/l



Immunoglobulines IgA - TABLEAU 7 -

Le dosage des immunoglobulines IgA chez les sujets normaux varie de 0,5 à 5 g/l.

Pour la cirrhose éthylique, les IgA sont dans les limites de la normale dans 23 % des cas. Elles ne sont jamais inférieures à 0,5 g/l ; mais dans 67 % des cas, elles sont supérieures à 5 g/l. Dans deux cas, les IgA sont supérieures à 11 g/l.

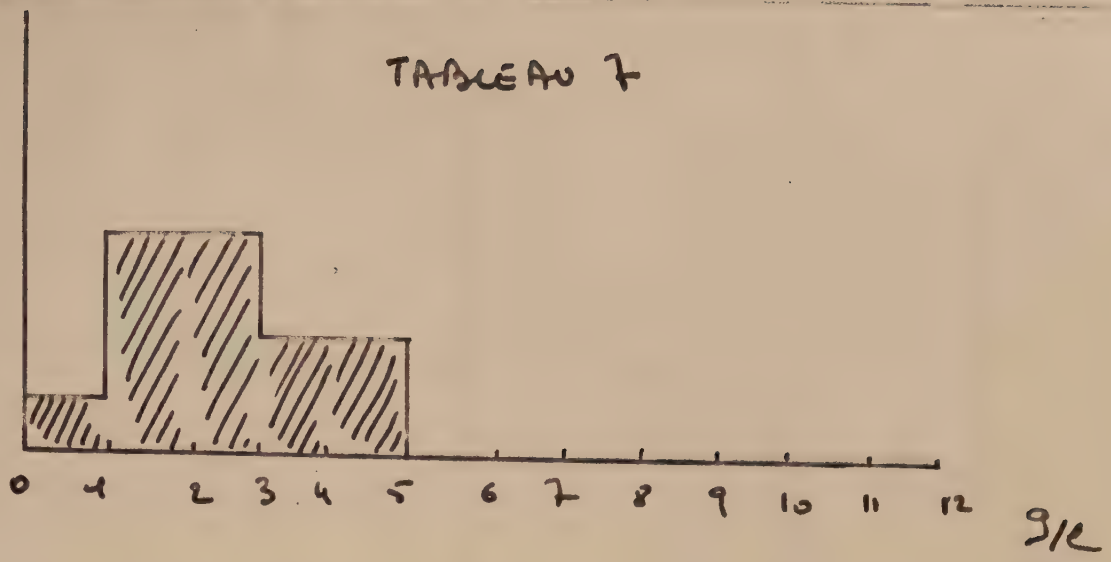
Pour la cirrhose biliaire primitive, les IgA sont dans les limites de la normale dans 63 % des cas. Il n'y a pas de dosage inférieur à 0,5 g/l. Dans 27 % des cas, les IgA sont supérieures à 5 g/l et un cas présente un taux d'IgA supérieur à 10 g/l.

Pour l'hépatite chronique active, les IgA sont dans les limites de la normale dans 80 % des cas. Un cas présente un taux d'IgA inférieur à 0,5 g/l. Dans 17 % des cas, les IgA sont supérieures à 5 g/l et deux cas ont un taux d'IgA supérieur à 10 g/l.

TABLEAU 7

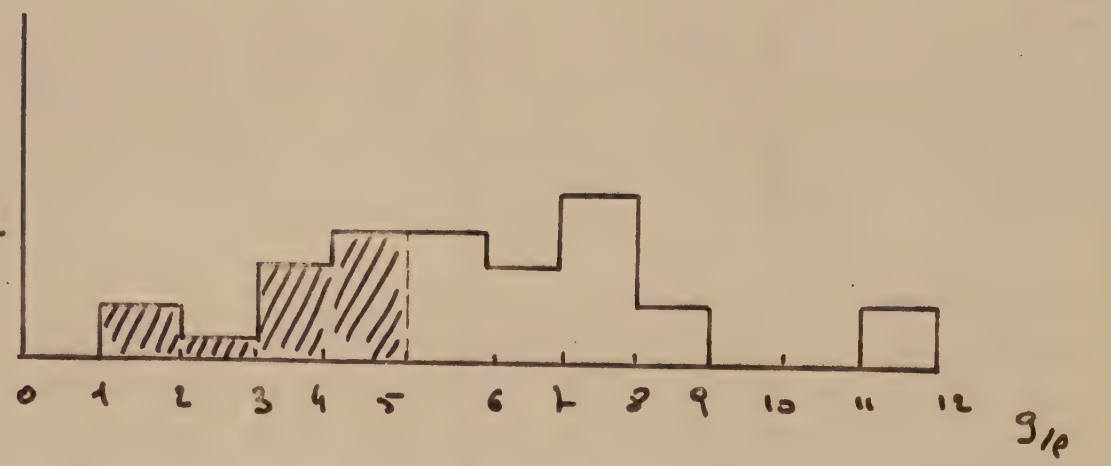
# $Ig A$

SUJETS NORMAUX



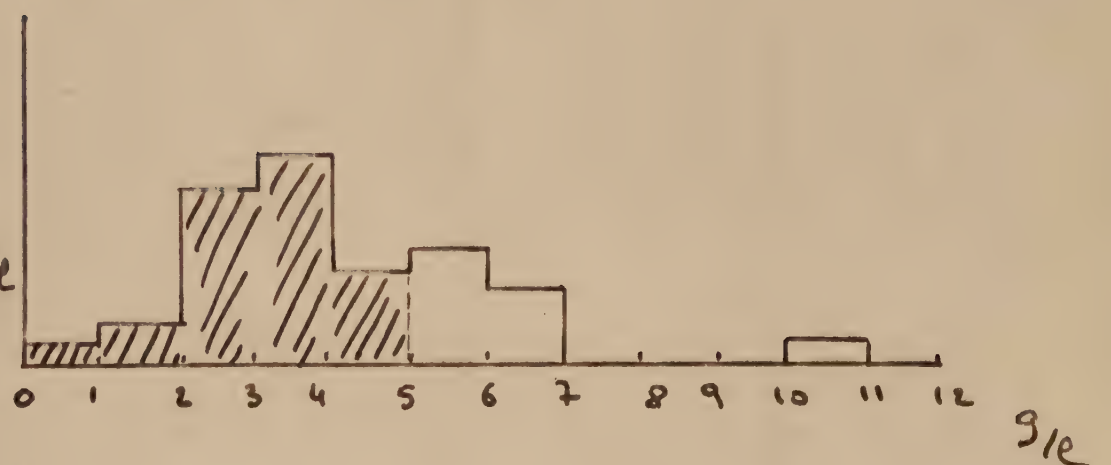

C. E.

67% > 5 g/l



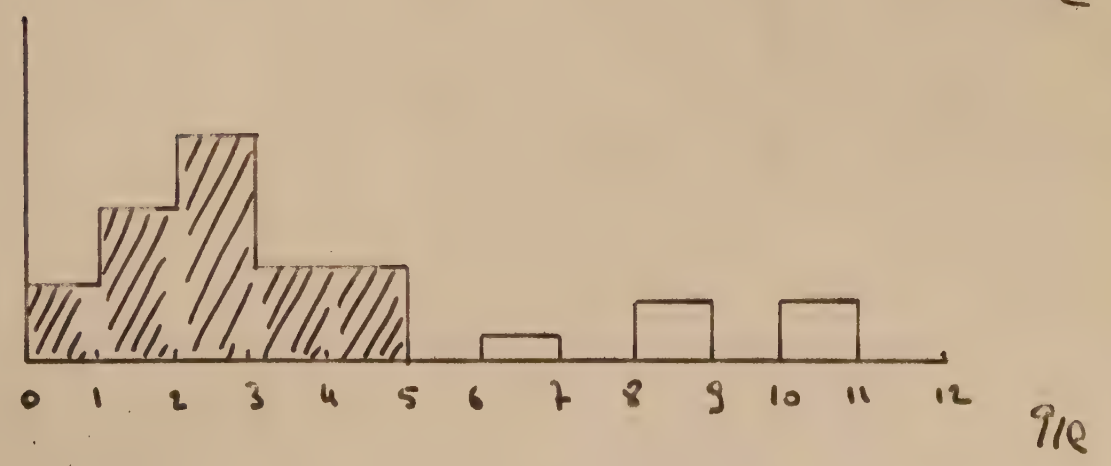

C. B. P.

27% > 5 g/l




H. C. A.

17% > 5 g/l



Immunoglobulines IgM - TABLEAU 8 -

Le dosage des immunoglobulines IgM chez les sujets normaux varie entre 0,5 et 4 g/l.

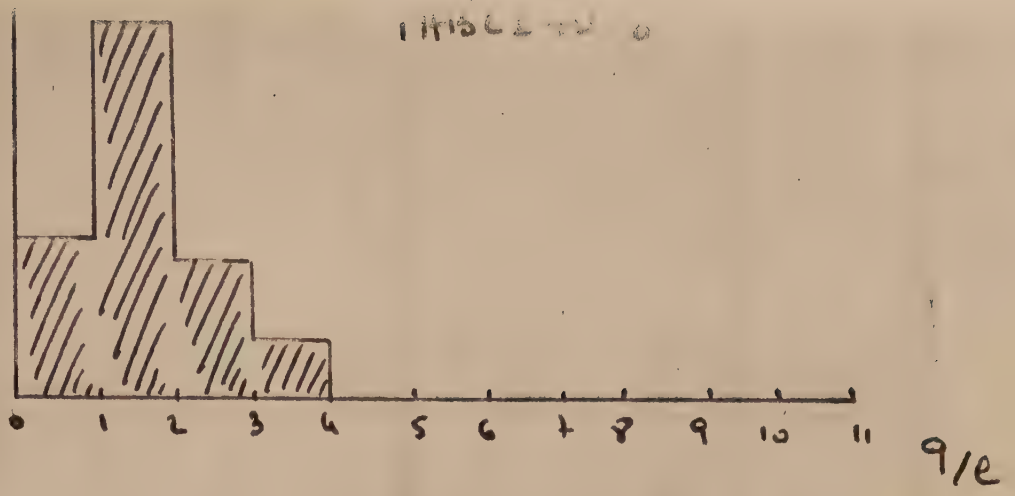
Pour la cirrhose éthylique, les IgM restent dans les limites de la normale dans 92,3 % des cas. Dans 7,7 % des cas, elles sont supérieures à 4 g/l, mais n'excèdent pas 5 g/l.

Pour la cirrhose biliaire primitive, les IgM restent dans les limites de la normale dans 65 % des cas, mais aucun dosage d'IgM n'est inférieur à 1 g/l. Dans 35 % des cas, les IgM sont supérieures à 4 g/l et les dosages atteignent 10 g/l.

Pour l'hépatite chronique active, les IgM restent entre les limites de la normale dans 85 % des cas. Elles sont supérieures à 4 g/l dans 15 % des cas, mais n'excèdent pas 5 g/l.

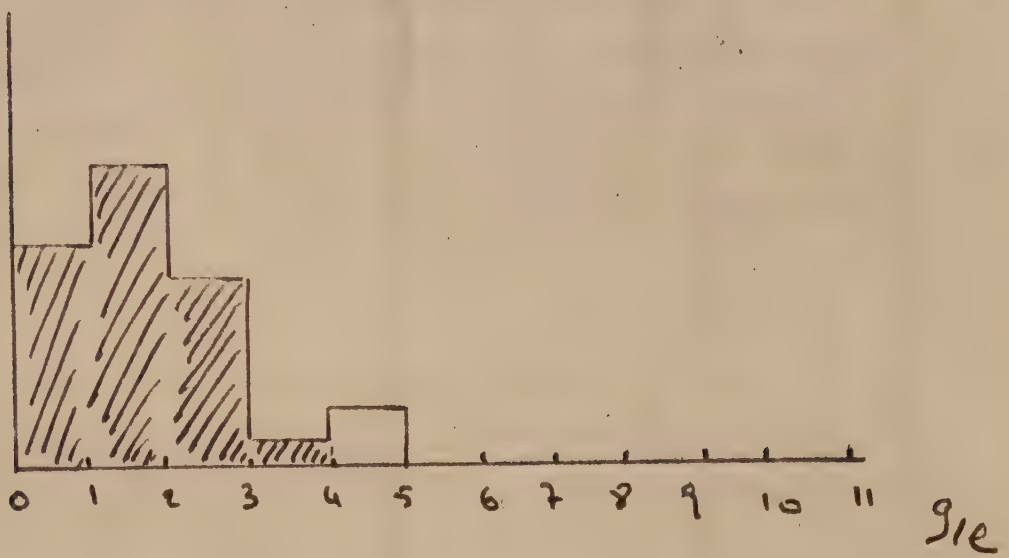
IgM

SUJETS NORMAUX



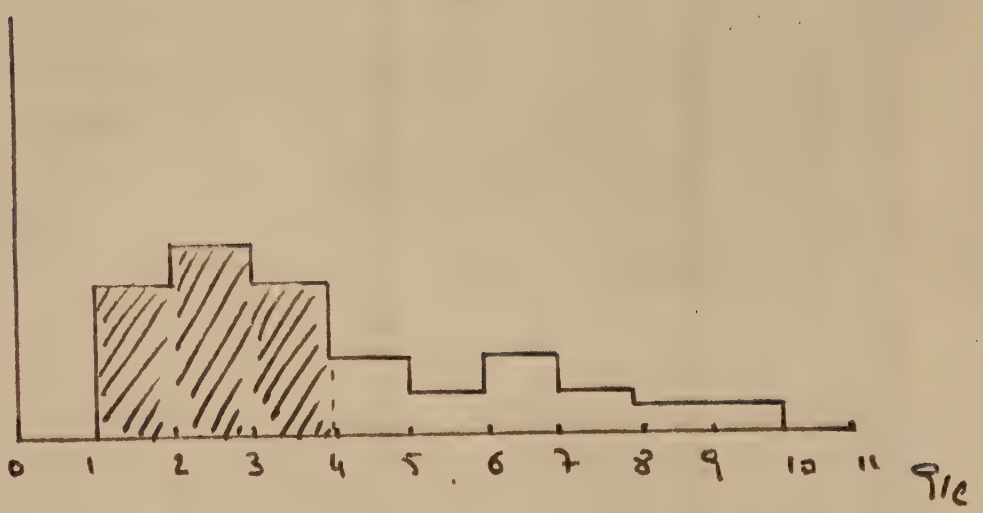

C.E.

7,7 % > 4 g/e



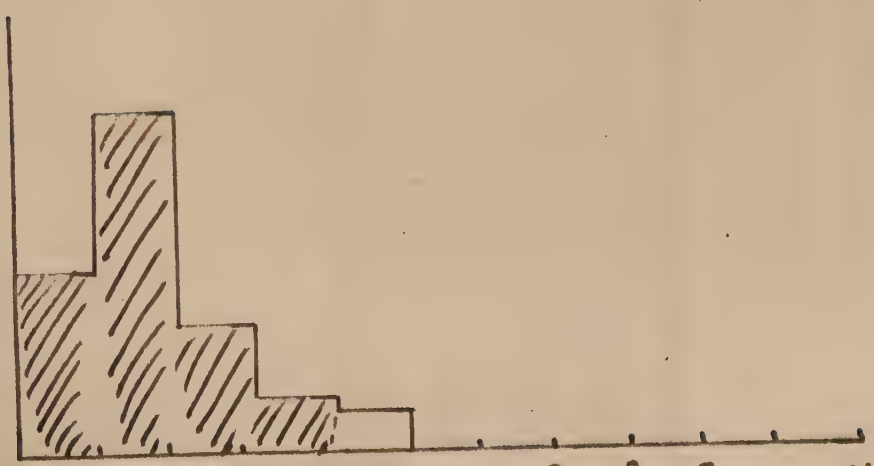

C.B.P.

35 % > 4 g/e




H.C.A.

15 % > 4 g/e



La moyenne du taux des IgG, IgA et IgM dans chacune de ces trois maladies permet d'obtenir un chiffre global.

Dans la cirrhose éthylique, le taux des IgG est de 18,6 g/l, ce qui est augmenté par rapport à la normale : 11,9 $\pm$ 2,4 g/l. Le taux des IgA est de 5,8 g/l, ce qui est très augmenté par rapport à la normale qui est : 2,6 $\pm$ 1,1 g/l et le taux des IgM est 1,7 g/l, analogue au taux normal qui est : 1,6 $\pm$ 0,7 g/l.

Dans la cirrhose biliaire primitive, le taux des IgG est un peu augmenté : 17,5 g/l, le taux des IgA est pratiquement normal : 3,8 g/l ; par contre, le taux des IgM est très augmenté : 3,8 g/l.

Dans l'hépatite chronique active, le taux des IgG est très augmenté : 30,1 g/l, le taux des IgA est sensiblement normal : 3,5 g/l et le taux des IgM également : 2 g/l.

( TABLEAU 9 )

TABLEAU 9

## ELECTROPHORESE ET TAUX D'IMMUNOGLOBULINES

| | PROTIDES TOTAUX | β | γ | IgG | Ig A | Ig M | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| C. E. | 67 | 8 | 19 | 18,6 | 5,8 | 1,7 | g/l |
| C. B. P. | 76 | 11 | 19,5 | 17,5 | 3,8 | 3,8 | g/l |
| H.C. A. | 88 | 9,25 | 35,5 | 30,1 | 3,5 | 2 | g/l |
| SUJETS Normaux | 70 | 9 ± 1,5 | 13 ± 2 | 11,9 ± 2,4 | 2,6 ± 1,1 | 1,6 ± 0,7 | g/l |

Nous avons comparé pour chaque malade le dosage des trois immunoglobulines IgG, IgA et IgM avec les données fournies par l'électrophorèse et l'immuno électrophorèse qui avaient été pratiquées pendant la même hospitalisation.

Ces résultats sont réunis dans les trois tableaux qui suivent.

Les indications de l'electrophorèse et de l'immuno électrophorèse sont sensiblement concordants avec les taux d'immunoglobulines.

Nous avons vérifié que la valeur des $\gamma$ globulines était sensiblement analogue à la valeur des IgG, et que la valeur des $\beta$ globulines était du même ordre que la somme des IgA et IgM.

Le taux d'erreur ne dépasse pas en moyenne $\pm$ 30 %.

( TABLEAUX 10, 11 et 12 )

TABLEAU 10

| C.E. | ELECTROPHORESE | | | IMMUNO-ELECTROPHORESE | | | MANCINI | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | PROT. TOT. | β | γ | IgG | IgA | IgM | IgG | IgA | IgM |
| 201 | 64g/l | 5g/l | 22g/l | | | | 24g/l | 6,5g/l | 2,8g/l |
| 202 | 70 | 5 | 19 | | | | 18 | 5,4 | 1,2 |
| 203 | 66 | 7 | 16 | | | | 13,2 | 4,4 | 2 |
| 205 | 81 | 5 | 39 | ↑↑ | ↑↑ | ↑↑ | 24 | 8,5 | 2,4 |
| 206 | | | | | | | 36 | 7,5 | 1,7 |
| 208 | 80 | 10 | 27 | | | | 36 | 7,2 | 1,7 |
| 209 | 60 | 7 | 11 | | | | 12 | 5,8 | 1,95 |
| 210 | 72 | 8 | 22 | = | ↑ | = | 36 | 7,5 | 1,95 |
| 211 | 50 | 4 | 14 | ↑ | ↑↑ | ↑↑ | 22 | 6,2 | 0,62 |
| 213 | 78 | 8 | 23 | ↑↑ | ↑↑ | ↑↑ | 24 | 7,5 | 0,86 |
| 214 | 71 | 8 | 12 | | | | 16 | 4,1 | 0,34 |
| 215 | | | | | | | 24 | 6,5 | 1,2 |
| 216 | 67 | 8 | 14 | | | | 14,6 | 3,1 | 0,62 |
| 217 | | | | | | | 14,6 | 7,5 | 3 |
| 219 | 54 | 7 | 11 | | | | 18 | 2,7 | 0,86 |
| 222 | | | | | | | 26 | 3,8 | 2,2 |
| 223 | 64 | 7 | 20 | | | | 17,2 | 4,6 | 4 |
| 224 | | | | | | | 17,2 | 11 | 1,84 |
| 236 | 53 | 7 | 11 | | | | 15,2 | 4,8 | 1,6 |
| 240 | 70 | 6 | 35 | ↑↑ | ↑↑ | ↑↑ | 25 | 11,5 | 2,8 |
| 241 | 64 | 7 | 18 | | | | 15,2 | 5,5 | 0,64 |
| 242 | | | | | | | 3,7 | 1,8 | 0,5 |
| 243 | 80 | 11 | 19 | | | | 13,6 | 3,1 | 1,2 |
| 244 | 82 | 10 | 23 | | | | 15,2 | 3,6 | 4 |
| 251 | 59 | 8 | 11 | = | ↑↑ | ↑ | 8 | 5,5 | 0,88 |
| 252 | 69 | 7 | 25 | | | | 22 | 5,5 | 2,2 |
| 259 | | | | | | | 19,6 | 7,5 | 2,6 |
| 249 | 63 | 24,5 | | | | | 19,6 | 7,8 | 1,6 |
| 248 | 59,5 | 7,5 | 19,5 | | | | 12,4 | 6,5 | 0,6 |
| 247 | 61 | 9,5 | 14 | | | | 14,4 | 4 | 2,2 |
| 246 | | | | | | | 8 | 1,7 | 1,04 |
| 253 | 67 | 11 | 15 | | | | 12,4 | 8,5 | 1,2 |

TABLEAU 11

| C.B.P. | ELECTROPHORESE | | | IMMUNOELECTROPHORESE | | | MANCINI | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | PROT. TOT. | β | γ | IgG | IgA | IgM | IgG | IgA | IgM |
| 205 | 96 g/l | 15 g/l | 37 g/l | ↑↑ | ↑↑ | ↑↑ | 27 g/l | 6,2g/l | 1,4g/l |
| 243 | 100 | 21,3 | 35,3 | ↑↑ | ↑↑ | ↑↑ | 18 | 3,2 | 6,4 |
| 279 | | | | | | | 18 | 1,65 | 2 |
| 336 | 91 | 16 | 17 | ↑↑ | ↑↑ | ↑↑ | 12,8 | 3,4 | 6,25 |
| 351 | 82 | 21,5 | 11,5 | ↑↑ | ↑↑ | ↑ | 12,8 | 2,4 | 1,4 |
| 369 | 82 | 16,3 | 28,3 | ↑ | = | ↑↑ | 20 | 3,1 | 3,6 |
| 382 | 84 | 10 | 34 | ↑↑ | ↑ | ↑ | 36 | 2,55 | 1,65 |
| 392 | 76 | 26,2 | 12,7 | = | ↑ | ↑↑ | 18 | 4,3 | 3,2 |
| 416 | 66 | 9 | 16 | ↑ | = | ↑↑ | 24 | 2,05 | 4,7 |
| 422 | 81 | 11 | 16 | ↑↑ | ↑↑ | ↑↑ | 23 | 3,4 | 6,4 |
| 438 | 84 | 9,5 | 21,5 | ↑↑ | ↑ | ↑↑ | 18 | 3,7 | 7,4 |
| 591 | 76 | 14 | 27 | | | | 17,2 | 6,2 | 2,8 |
| 606 | 74 | 10,5 | 17 | = | = | ↑ | 11,2 | 3,2 | 2,4 |
| 664 | 62 | 9 | 15 | ↑ | ↑ | ↑ | 12,8 | 3,7 | 2,15 |
| 670 | 61 | 6 | 11 | = | ↑ | ↑↑ | 12,8 | 2,5 | 1,65 |
| 702 | 70 | 11 | 15 | ↑↑ | ↑↑ | ↑↑ | 20 | 5,4 | 1,45 |
| 723 | 65 | 5 | 24 | ↑↑ | ↑↑ | ↑↑ | 3,3 | 4,3 | 4,9 |
| 744 | 76 | 10 | 17 | = | ↑ | ↑↑ | 14,4 | 3,7 | 3,65 |
| 746 | 71 | 9 | 20 | ↑↑ | ↑↑ | ↑↑ | 33 | 5,9 | 3,2 |
| 756 | 82 | 15 | 23,5 | | | | 13,6 | 3,2 | 5,75 |
| 775 | 75 | 8 | 18 | | | | 20 | 4,4 | 7,9 |
| 808 | 85 | 9 | 18 | ↑↑ | ↑↑ | ↑↑ | 21 | 6,2 | 2,35 |
| 814 | 78 | 13 | 22 | | | | 10,8 | 2,6 | 3,2 |
| 820 | 70 | 5,6 | 26,6 | | | | 23 | 10,2 | 3,8 |
| 840 | 74 | 10 | 9 | = | ↑ | ↑ | 11,5 | 2,8 | 2,9 |
| 842 | 82 | 7 | 38 | ↑↑ | ↑↑ | ↑↑ | 36 | 5,4 | 6,8 |
| 843 | 72 | 10 | 17 | | | | 20 | 2,2 | 2,8 |
| 844 | 83 | 8,3 | 33,2 | ↑↑ | ↑ | ↑ | 21 | 5,8 | 3,8 |
| 845 | 80 | 10,4 | 19,2 | = | = | ↑↑ | 12,4 | 3,7 | 8,4 |
| 846 | 82 | 12 | 15 | ↑↑ | ↑↑ | ↑↑ | 12,4 | 4 | 3,5 |
| 852 | 67 | 7 | 10 | ↑ | = | ↑↑ | 8,8 | 1,1 | 2 |
| 856 | 81 | 9 | 23 | ↑ | ↑ | ↑↑ | 18,8 | 2,5 | 5,4 |
| 859 | 69 | 9 | 17 | ↑↑ | ↑↑ | ↑↑ | 24 | 10,8 | 9,2 |
| 860 | 63 | 7 | 10 | = | ↑ | = | 16,4 | 3,7 | 1,4 |
| 861 | 65 | 7 | 15 | ↑↑ | ↑ | ↑↑ | 18,8 | 5 | 2 |
| 862 | 68 | 10 | 10 | = | ↑ | ↑ | 8,6 | 4,3 | 1,44 |
| 870 | 68 | 6 | 15 | = | ↓ | = | 11,5 | 0,73 | 1,16 |
| 880 | 66 | 7,9 | 19,8 | | | | 3,6 | 5,6 | 4,7 |
| 983 | 74 | 10 | 10 | | | | 12 | 2,5 | 4,3 |

TABLEAU 12

| H.C.A. | ELECTROPHORESE | | | IMMUNO-ELECTROPHORESE | | | MANCINI | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | PRUR. TOT. | β | γ | IgG | IgA | IgM | IgG | IgA | IgM |
| 213 | 106 g/l | 3 g/l | 71g/l | ↑↑ | ↑↑ | ↑↑ | 33 g/l | 8,2g/l | 0,8g/l |
| 233 | 70 | 7,8 | 31 | | | | 38 | 2,6 | 1 |
| 242 | 100 | 11 | 25,5 | ↑↑ | ↓↓ | ↑ | 38 | <0,115 | 0,88 |
| 246 | 78 | 9 | 20 | ↑↑ | = | ↑↑ | 17 | 1,94 | 1,8 |
| 249 | 97 | 10,6 | 41,3 | ↑ | = | ↑ | 36 | 3,7 | 2,2 |
| 326 | 96 | | 52 | | | | 36 | 2,9 | 1,4 |
| 350 | 96 | | | | | | 36 | 3,4 | 1,8 |
| 417 | 78 | 6 | 33 | ↑↑ | ↑ | = | 24 | 1,94 | 0,64 |
| 431 | 68 | 3 | 31 | ↑↑ | ↑↑ | = | 11,6 | 1,08 | 0,88 |
| 435 | | | | | | | 25 | 2,1 | 4 |
| 418 | 128 | 8,5 | 57 | ↑↑ | ↑ | ↑ | 33 | 1,92 | 4,5 |
| 446 | 80 | 8 | 23,5 | ↑↑ | ↑ | ↑ | 33 | 4,2 | 1,12 |
| 774 | 136 | 20 | 66 | ↑↑↑ | = | ↑ | 60 | 2,4 | 5,7 |
| 805 | 92 | 44 | | ↑↑ | ↑↑ | ↑↑ | 33,6 | 2,6 | 2,5 |
| 810 | 72 | 7 | 23 | | | | 27,2 | 3,9 | 2 |
| 841 | 59 | 7 | 13 | ↑↑ | = | = | 23 | 2,6 | 0,8 |
| 858 | 75 | 54 | | ↑↑ | = | = | 27 | 10 | 1,6 |
| 863 | 65 | 5,5 | 13 | ↑↑ | ↑ | ↑ | 27 | 2,4 | 1,4 |
| 871 | 87 | 9 | 37 | ↑↑ | ↑↑ | ↑ | 33 | 10,75 | 0,86 |
| 879 | 73 | 13 | 10 | ↑ | ↑ | ↑↑ | 40 | 8 | 1,12 |
| 889 | 79 | 4,5 | 41,8 | ↑↑ | ↓ | ↑ | 21,6 | 0,9 | 0,2 |
| 890 | 72 | 7 | 12 | ↑ | ↓ | ↑ | 15,2 | 0,78 | 1,6 |
| 891 | 115 | 4 | 67 | ↑↑ | ↑↑ | ↑ | 90 | 6,2 | 1,44 |
| 922 | 110 | 6,5 | 56 | ↑↑ | ↑↑ | ↑ | 13,6 | 4 | 0,96 |
| 943 | 76,5 | 9 | 46 | ↑↑ | = | = | 36 | 1,9 | 2,15 |
| 967 | 110 | 6 | 61 | ↑↑ | ↑ | ↑ | 22,5 | 2,3 | 1,84 |
| 968 | 78,5 | 7,8 | 17,5 | ↑↑ | ↑ | ↑ | 33 | 4,4 | 1,84 |
| 974 | 84 | 13 | 44 | = | = | = | 7,6 | 2,9 | 1,1 |
| 979 | 100 | 10 | 32 | ↑↑ | = | ↑↑ | 18 | 4,4 | 0,86 |
| 980 | 68 | 5 | 11 | ↑ | = | ↑ | 20 | 1 | 1,2 |
| 981 | 92 | 9,2 | 42 | ↑ | ↑ | ↑ | 24 | 3,9 | 10 |

## Examen immuno - hématologique

Un examen immuno-hématologique a été pratiqué dans chaque cas.

Une seule cirrhose biliaire primitive a un test de Coombs direct positif de type complément sans signe patent d'anémie hémolytique.

De même un cas d'hépatite chronique active a un test de Coombs direct positif de type IgG - complément, sans signe clinique d'anémie hémolytique.

Aucune cirrhose éthylique ne présente un test de Coombs direct positif.

L'élution n'apporte aucun renseignement dans aucun cas.

Le test des auto-bromélines est positif dans 6 cas de cirrhose biliaire primitive et dans 5 cas d'hépatite chronique active.

Par contre, il est positif dans 32 % des cas de cirrhose éthylique.

Agglutinines froides - TABLEAU 13 -

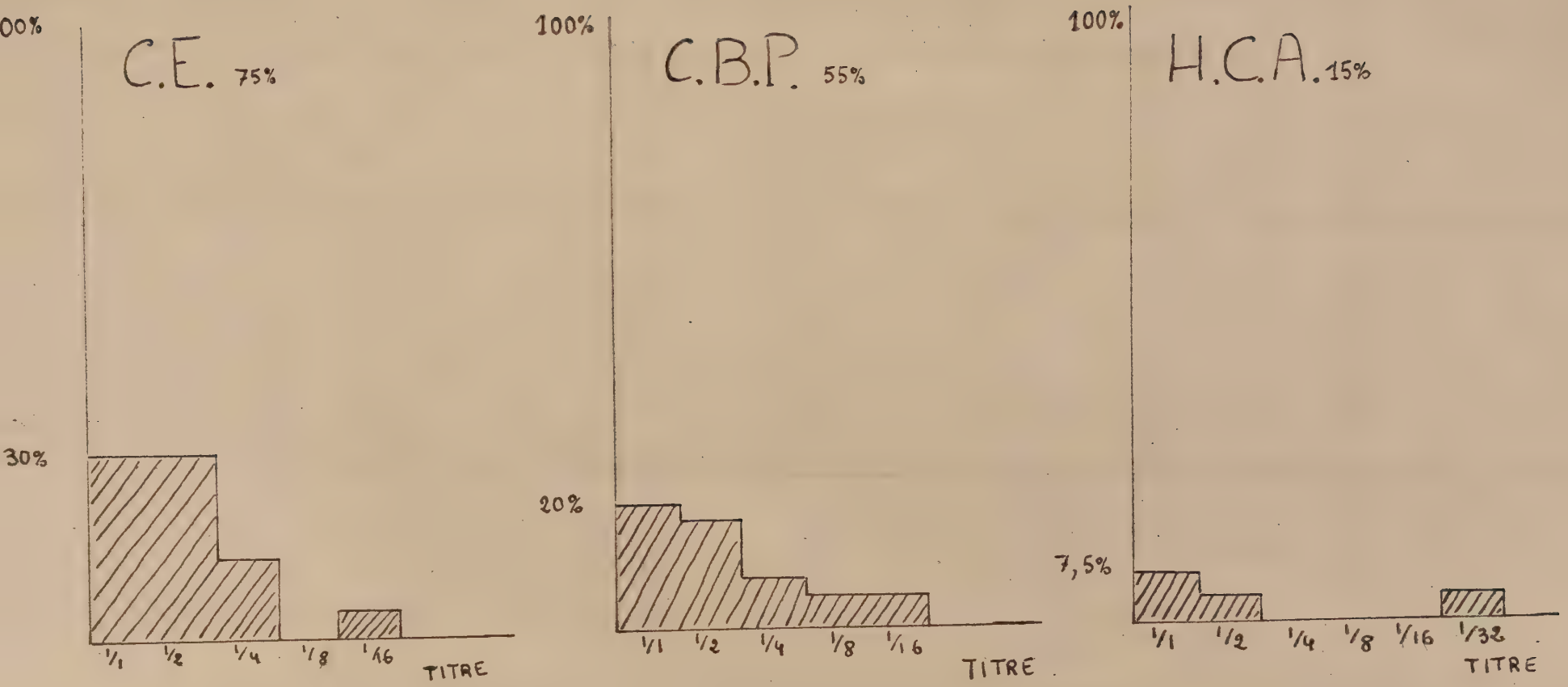
Le dosage des agglutinines froides sériques est positif dans 75 % des cirrhoses éthyliques, à des titres relativement faibles qui sont peu significatifs si l'on considère comme normaux des titres positifs jusqu'au 1/16è.

Dans la cirrhose biliaire primitive, les agglutinines froides sont présentes dans 55 % des cas, à des titres faibles, ne dépassant pas le 1/16.

Dans l'hépatite chronique active, les agglutinines froides sont présentes dans 15 % des cas. Dans 1 cas, elles sont positives jusqu'à 1/32.

Dans tous les cas sauf un, ces agglutinines froides ont une spécificité anti I ; dans un seul cas la spécificité est anti i.

# AGGLUTININES FROIDES : TABLEAU 13



Allo-hémagglutinines Anti A et Anti B (TABLEAUX 14 et 15)

Les allo-hémagglutinines Anti-A et Anti-B, naturelles, ont été titrées, mais nous n'avons pu retenir que celles à spécificité anti-B des groupes A et O, car la fréquence des sujets du groupe B est trop faible et non significative.

Dans la cirrhose éthylique, sur 26 cas, les allo hémagglutinines anti-B sont supérieures à 1/16, titre considéré comme normal ; dans 62,5 % des cas, avec des titres élevés allant jusqu'à 1/256.

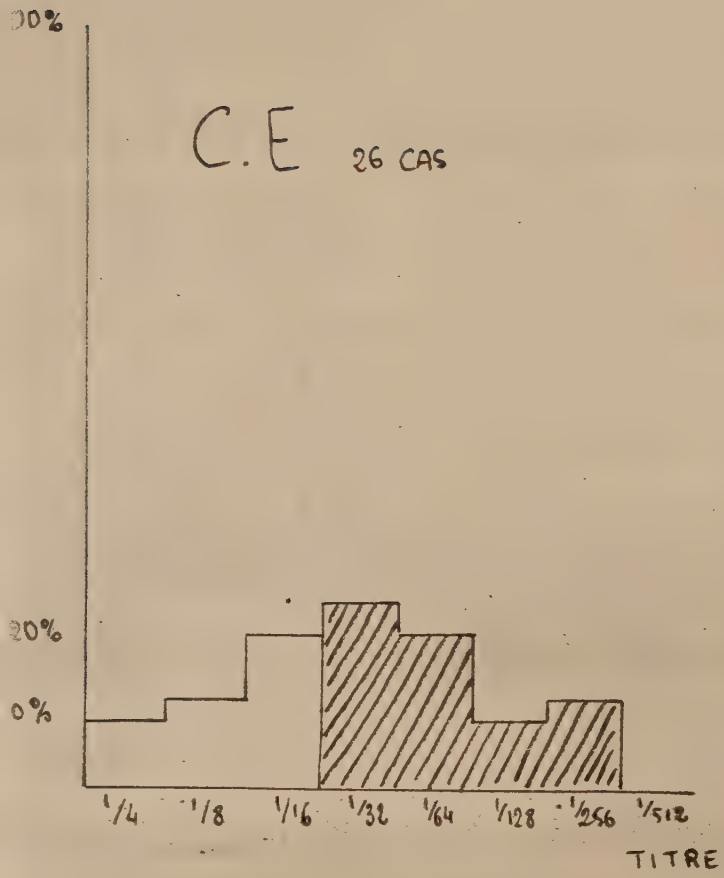
Dans la cirrhose biliaire primitive, sur 35 cas, les allo-hémagglutinines anti-B sont supérieures à 1/16 dans 25 % des cas avec un cas où le titre atteint 1/256.

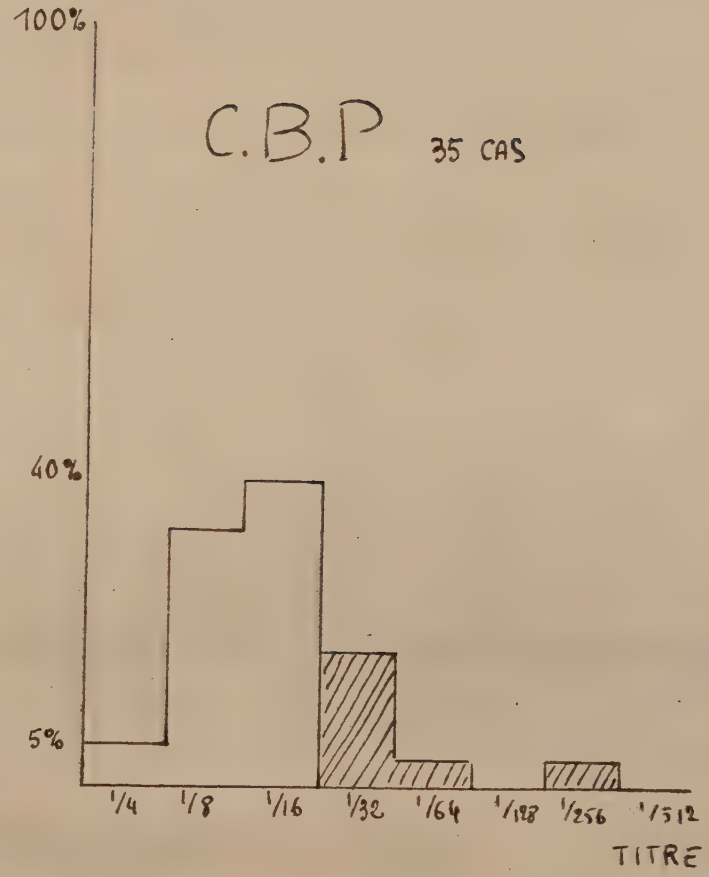
Dans l'hépatite chronique active, sur 25 cas, les allo-hémagglutinines anti-B sont supérieures à 1/16 dans 35 % des cas.

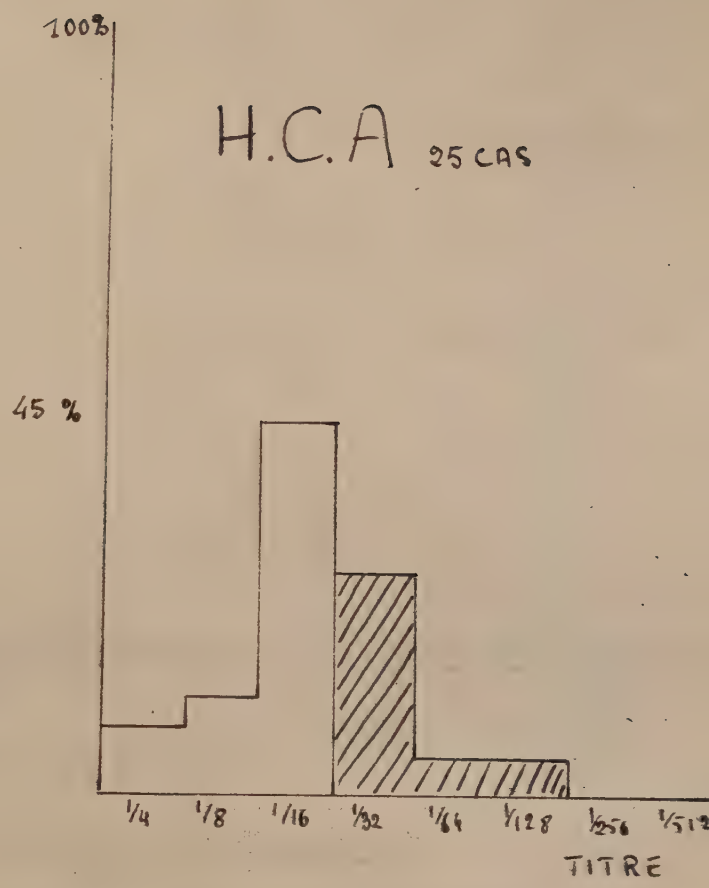
Le dosage de ces allo anticorps par la méthode du $N_4$ fait pour la cirrhose éthylique donne une valeur de 12 millions d'unités, alors que pour les sujets normaux, la valeur obtenue est de 4 millions d'unités.

Ce dosage n'a pas été fait pour la cirrhose biliaire primitive et l'hépatite chronique active.

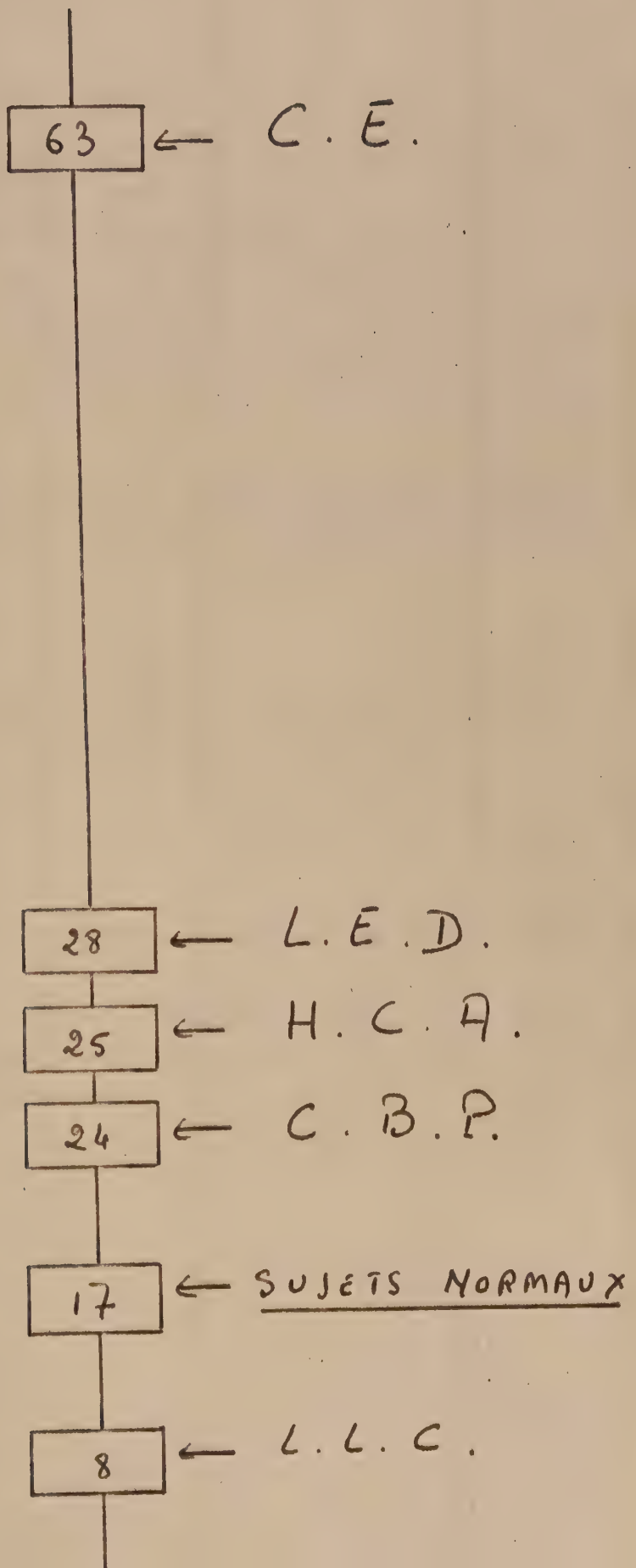
ALLO HEMAGGLUTININES ANTI B TABLEAU 14



# HEMAGGLUTININES ANTI-B TABCEWIS



Par contre, les indices à partir des titres obtenus ont été calculés pour chaque maladie.

L'indice des hémagglutinines Anti-B,

- pour la cirrhose éthylique est 63
- pour la cirrhose biliaire primitive, 24
- et pour l'hépatite chronique active, 25.

Pour les sujets normaux, il est de l'ordre de 17.

A titre de référence, nous avons noté sur le même tableau les indices calculés pour différentes autres maladies.

Anticorps anti-leucocytes et anti-plaquettes

La présence d'anticorps anti-leucocytes et anti-plaquettes a été révélée dans les sérums des malades qui avaient reçu des transfusions.

Ces anticorps sont le témoin d'une allo-immunisation.

Dans la cirrhose éthylique, les anticorps dirigés contre les antigènes HLA sont quatre fois plus nombreux que dans les deux autres maladies.

Allo-anticorps dirigés contre les antigènes érythrocytaires rares - TABLEAU 16 -

Tenant compte d'une étude antérieure, les tests ont permis d'analyser 77 cirrhoses biliaires primitives. Dans 17 % des cas, on a trouvé un ou plusieurs anticorps dirigés contre des antigènes érythrocytaires rares.

La plupart de ces anticorps ont été mis en évidence avec des hématies $M_k$.

Dans 40 hépatites chroniques actives, 7 % des cas présentent des anticorps dirigés contre ces antigènes érytrocytaires rares.

Dans 137 cirrhoses éthyliques, 4 % des cas présentent de tels allo-anticorps.

Dans 282 sujets normaux, seulement 2 % des cas présentent ces allo-anticorps.

Anticardiolipides

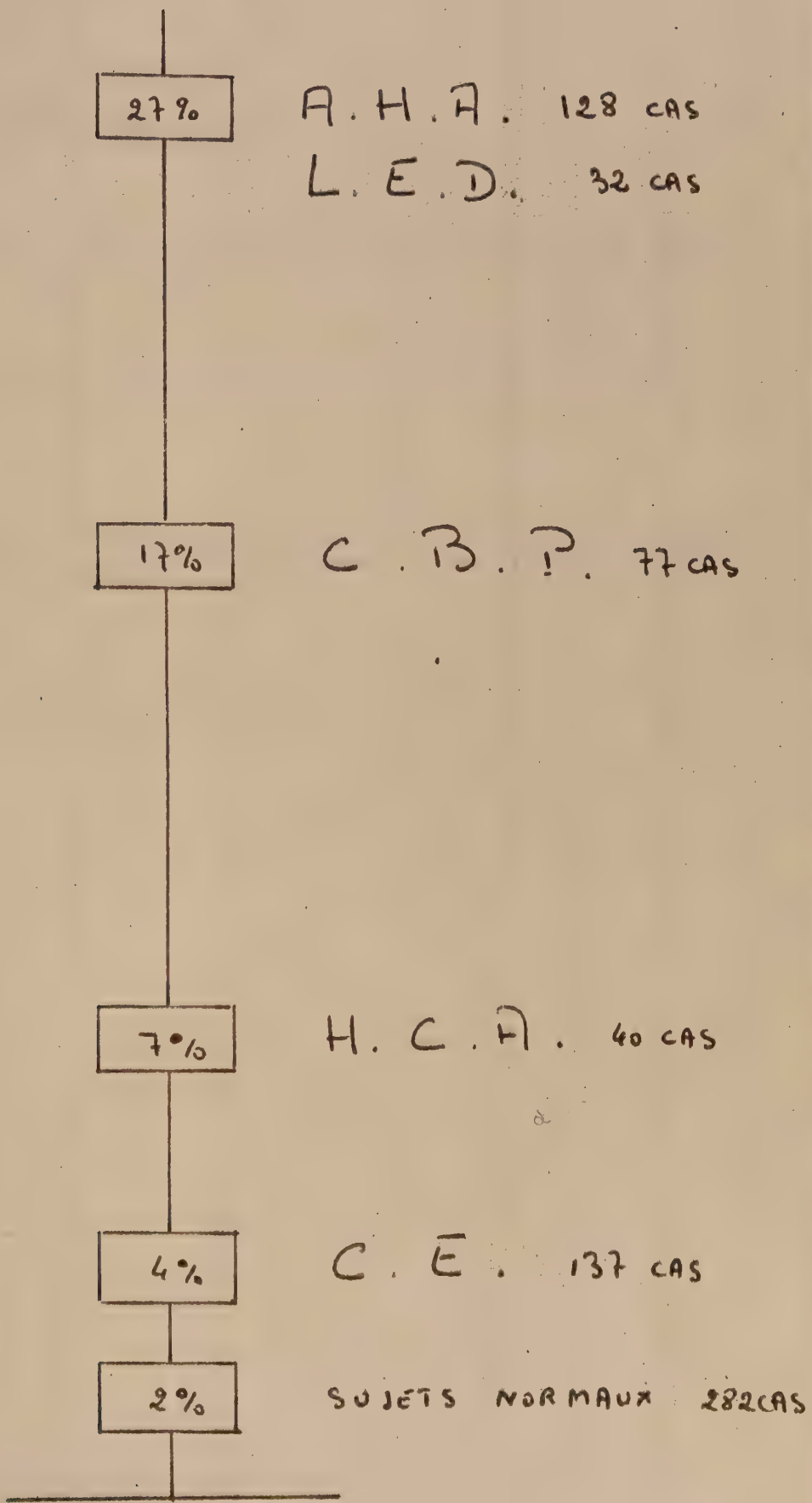
Il n'a été trouvé d'anticorps anti-cardiolipides dans aucune de ces trois affections.

Un cas de cirrhose biliaire primitive avait un B W positif, mais le test de Nelson était également positif.

Un cas d'hépatite chronique active présentait également un B W positif, avec de la même façon, un test de Nelson positif.

TABLEAU 16

ANTICORPS DIRIGÉS CONTRE LES ANTIGÈNES ÉRYTHROCYTAIRES RARES



Waaler-rose - TABLEAU 17 -

Le test de Waaler-Rose est considéré normal, même positif jusqu'à un titre de 1/16.

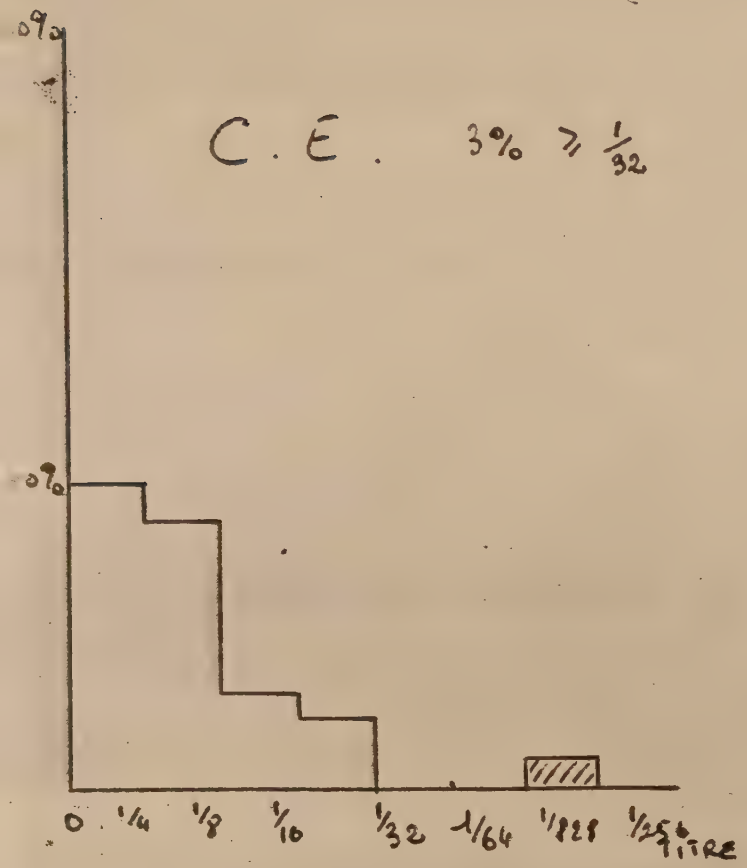
Dans la cirrhose éthylique, 3 % des cas ont un titre supérieur à 1/32.

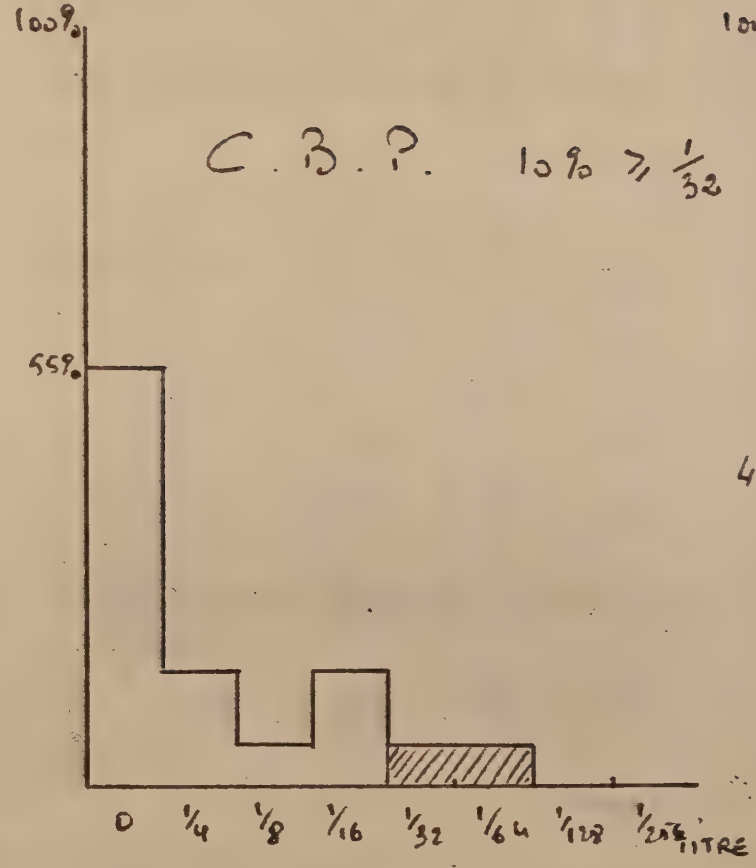
Dans la cirrhose biliaire primitive, 10 % des cas présentent un titre supérieur à 1/32.

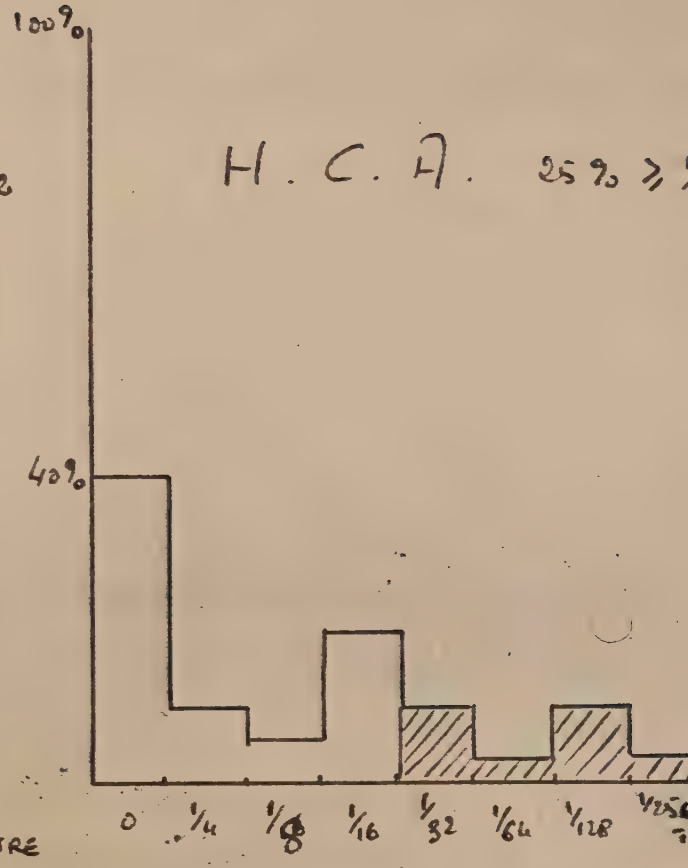
Dans l'hépatite chronique active, 25 % des cas ont un titre supérieur à la normale et souvent très élevé.

TABLEAU 17

# WAALER - ROSE



Latex - TABLEAU 18 -

Dans la cirrhose éthylique, 25 % des cas ont un test au latex positif.

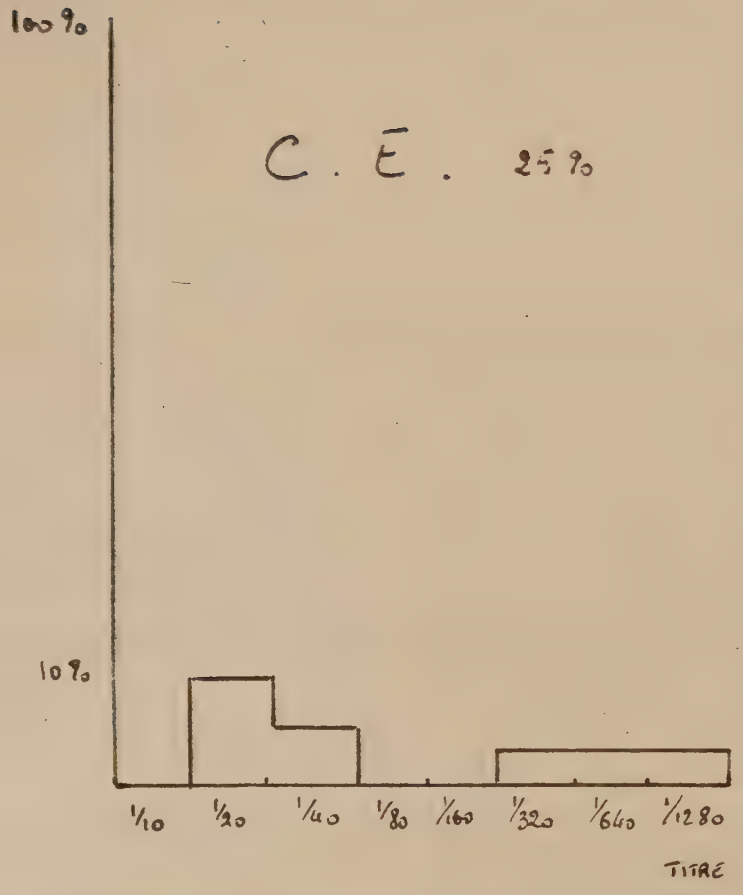
Dans la cirrhose biliaire primitive, 12,5 % des cas ont un test au latex positif à des titres modérés.

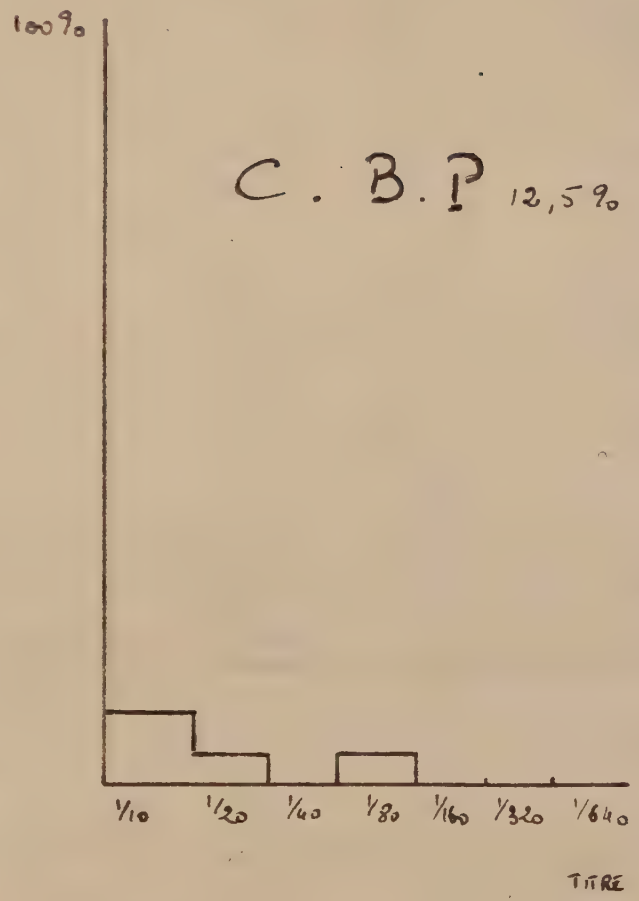
Dans l'hépatite chronique active, 40 % des cas ont un test au latex positif jusqu'à des titres élevés.

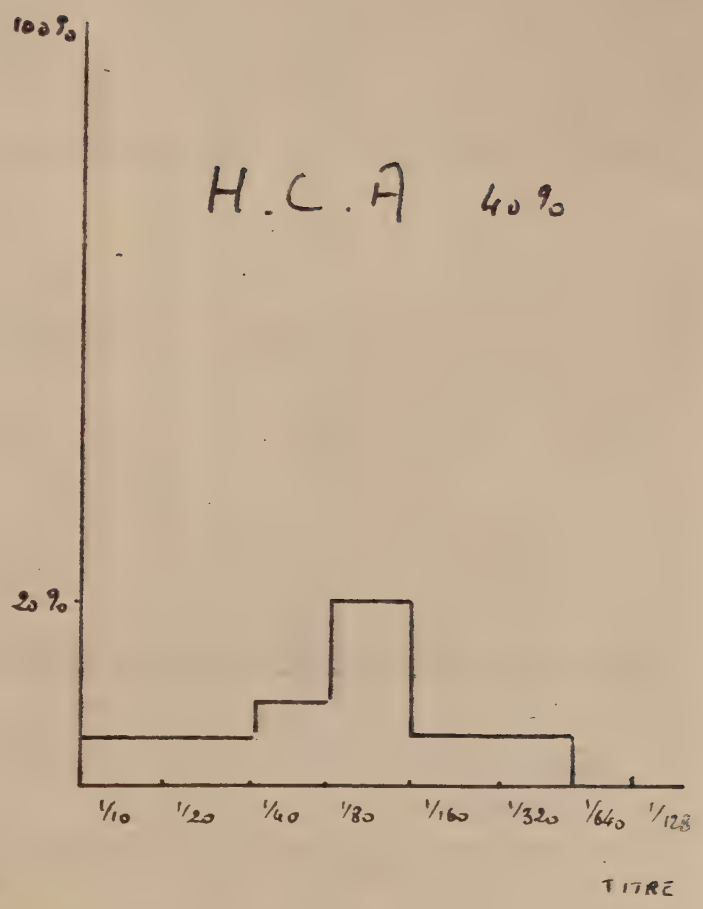
Il existe également dans chacune de ces trois maladies une augmentation notable des anticorps de type Milgrom.

TABLEAU 18 .

# LATEX



Hetéro-anticorps anti-globule rouge de mouton - TABLEAU 19 -

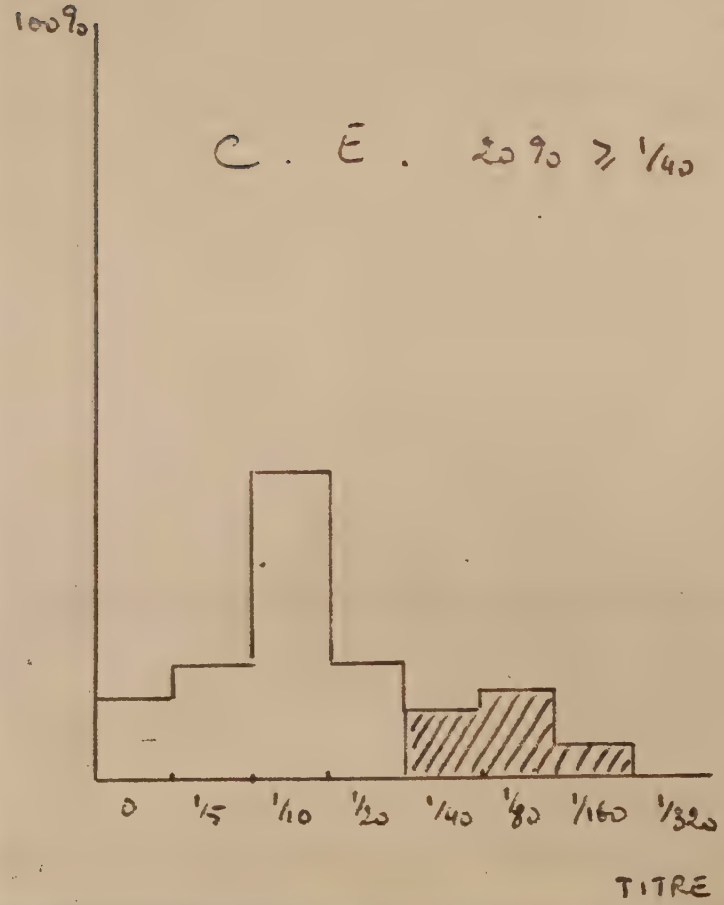
Des titres positifs d'hétéro-anticorps anti-globule rouge de mouton sont considérés comme normaux jusqu'à 1/20.

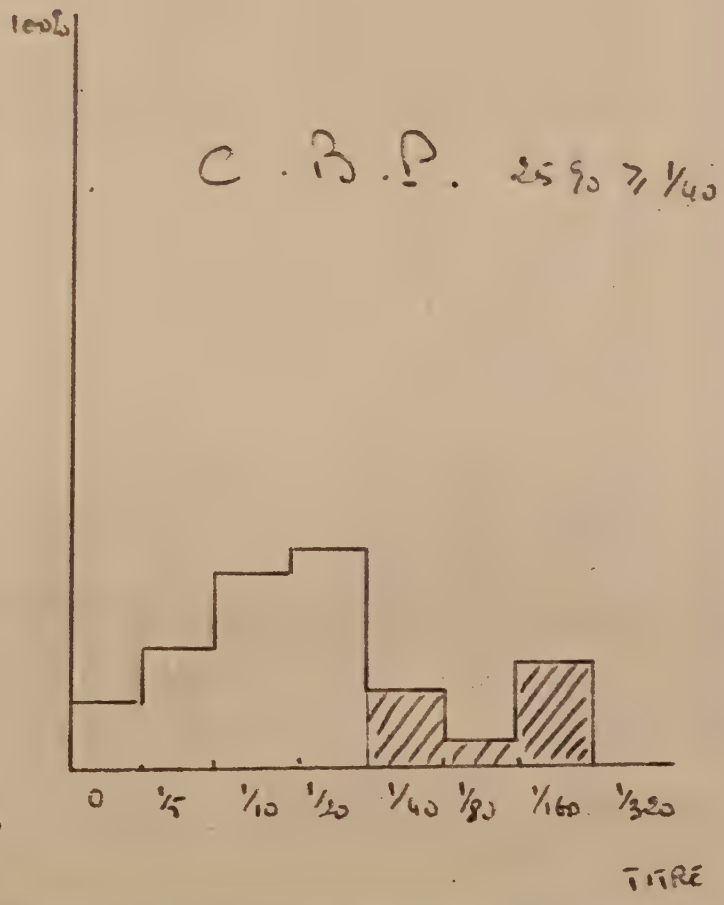
Dans la cirrhose éthylique, 20 % des cas ont un titre d'hétéro-anticorps supérieur à 1/20.

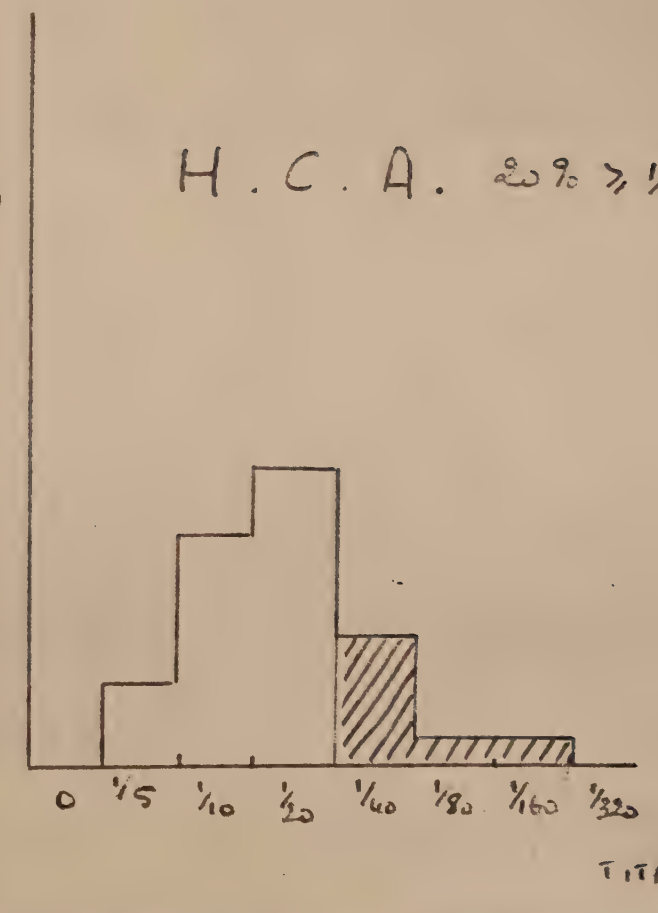
Dans la cirrhose biliaire primitive, 25 % des cas ont un titre d'hétéro-anticorps supérieur à 1/20.

Dans l'hépatite chronique active, 20 % des cas ont un titre d'hétéro-anticorps supérieur à 1/20.

HETERO · ANTICORPS ANTI-GLOBULE ROUGE DE MOUTON TABLEAU 19.



Dosage du complément - TABLEAU 20 -

Le taux du complément n'a pas été systématiquement dosé depuis le début de cette étude et nous ne possédons que des résultats partiels, dont l'ensemble est peu significatif .

Parmi les 27 cirrhoses biliaires primitives, 1/3 des cas a un dosage du complément dans les limites de la normale, c'est-à-dire entre 450 et 550 unités.

Dans 1/3 des cas, le dosage est inférieur à 450 unités et se situe entre 300 unités et 450 unités.

Dans 1/3 des cas, le dosage est supérieur à 450 unités, n'excédant pas 800 unités.

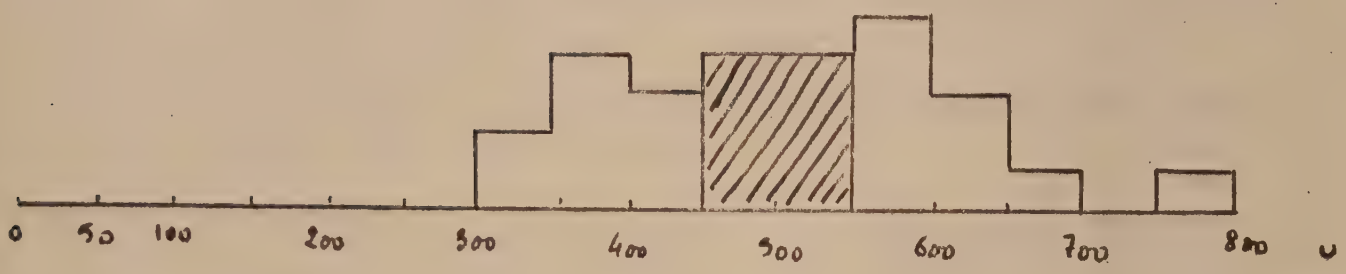
Parmi les 19 hépatites chroniques actives, 9 cas ont un taux du complément dans les limites de la normale.

Par contre, les 10 cas restant ont un dosage nettement inférieur à la normale, qui s'abaisse jusqu'à 50 unités.

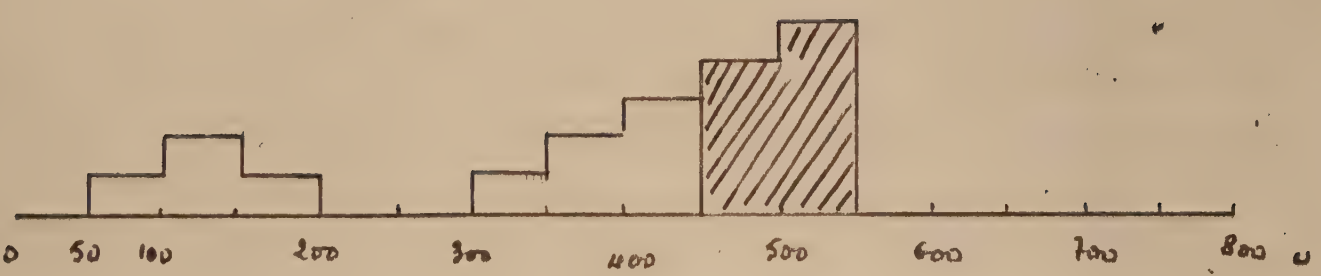
TABLEAU 20 .

TAUX DU COMPLEMENT

C . B . P . 27 SERUMS




H . C . A . 19 SERUMS



IMMUNOFLUORESCENCE

Anticorps anti-noyau - TABLEAU 21

Pour la cirrhose éthylique, nous avons trouvé des anticorps anti-noyau dans 25 % des cas, à des titres faibles, n'excédant pas le titre de 1/10.

L'aspect observé était des noyaux mouchetés ; une seule fois, l'aspect fut homogène.

Pour la cirrhose biliaire primitive, nous avons trouvé des anticorps anti-noyau dans 45 % des cas. Les titres varient du pur au 1/20.

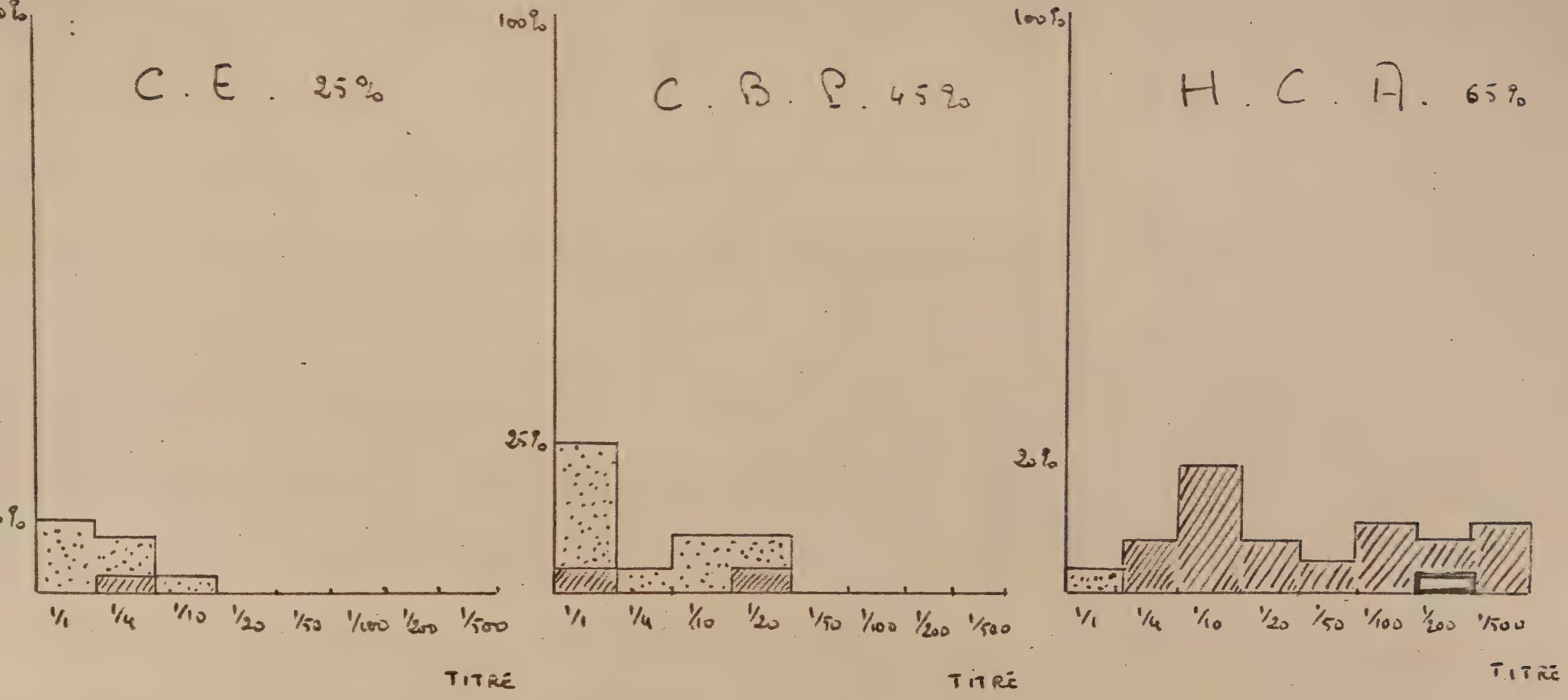
L'aspect des noyaux était en majorité moucheté. Dans deux cas l'aspect était homogène avec un titre au pur ; dans deux autres cas, l'aspect était également homogène jusqu'à un titre de 1/20.

Pour l'hépatite chronique active, les anticorps anti-noyau étaient présents dans 65 % des cas ; les titres variant du pur au 1/500.

L'aspect des noyaux était homogène dans la mojorité des cas ; cependant, dans un cas l'aspect était moucheté avec un titre de 1/1 et dans un autre cas nous avons noté une fluorescence du noyau à renforcement périphérique à un titre de 1/200.

TABLEAU 21

# ANTI-CORPS ANTI-NOYAU



Anticorps anti-mitochondries - TABLEAU 22.

Aucun des sérums de cirrhose éthylique n'a présenté d'anticorps anti-mitochondries.

Pour la cirrhose biliaire primitive, il a été trouvé des anti-mitochondries dans 95 % des cas.

Dans deux cas nous n'avons pas trouvé ces anticorps, alors que le diagnostic était assuré.

Le titre de ces anticorps est en moyenne très élevé ; les titres les plus faibles observés étant de l'ordre de 1/50 ; les titres les plus élevés atteignent 1/1000 ; dans deux cas les titres dépassent 1/1000.

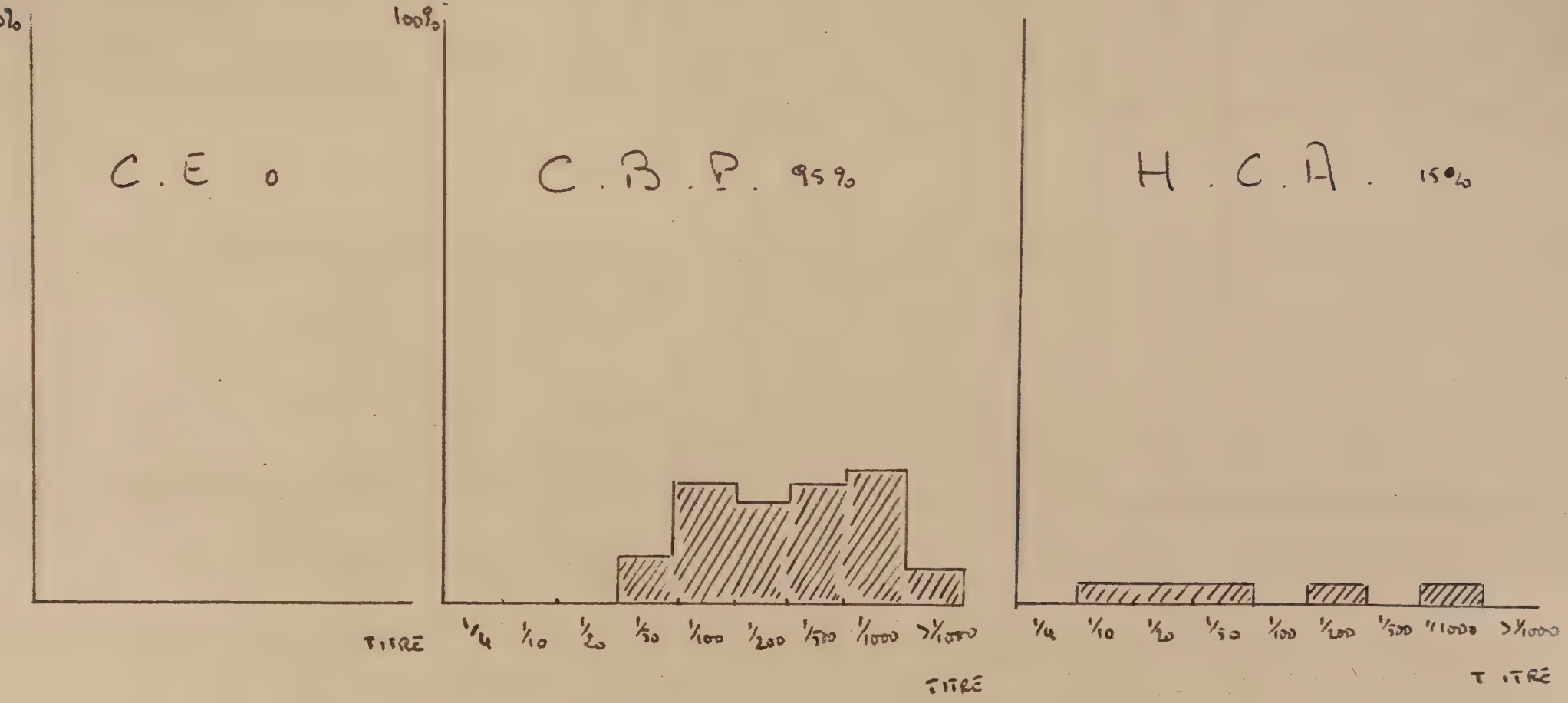
Parmi les hépatites chroniques actives, 17 % des cas présentent des anti-mitochondries.

Les titres sont généralement modérés, variant de 1/10 à 1/50.

Dans un cas le titre atteint 1/200, dans un autre cas, il atteint 1/1000.

TABLEAU 22 .

# ANTI CORPS ANTI - MITOCHONDRI



Anticorps anti-muscle lisse - TABLEAU 23.

L'anticorps anti-muscle lisse a été trouvé dans 20 % des cirrhoses éthyliques.

Les titres varient du pur à 1/10.

Cet anticorps a été trouvé dans 20 % des cirrhoses biliaires primitives.

Les titres sont faibles, variant du pur au titre de 1/20.

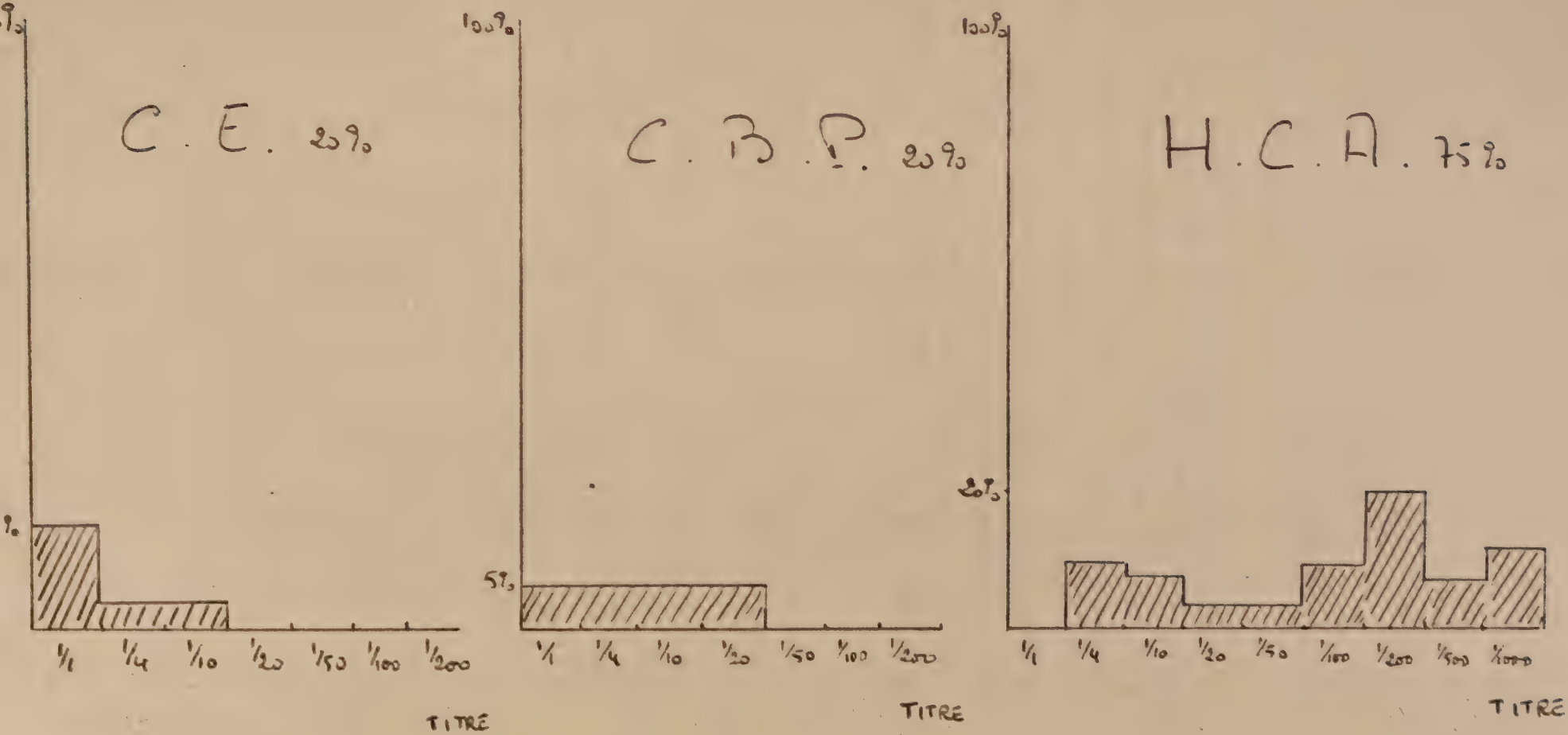
Par contre, l'anticorps anti-muscle lisse a été trouvé dans 75 % des hépatites chroniques actives.

Les titres sont généralement beaucoup plus élevés, variant du 1/4 à 1/1000.

Dans 40 % des cas le titre observé varie de 1/100 à 1/1000.

TABLEAU 23

# ANTICORPS ANTI MUSCLE LISSE



Autres aspects - TABLEAU 24.

Nous avons noté de plus certains aspects nouveaux en immunofluorescence.

Quand l'anticorps anti-muscle était présent à un titre élevé, nous observions en même temps une fluorescence des glomérules rénaux, une fluorescence interhépatocytaire qui donne au foie un aspect polygonal, et une fluorescence des cellules pariétales de l'estomac de rat.

Le sérum B U B qui présente un anti-muscle lisse net jusqu'au titre de 1/500, et plus faible au 1/1000, donne également une fluorescence glomérulaire jusqu'au titre de 1/200, et la fluorescence des cellules pariétales, plus faible, s'observe également jusqu'au 1/200.

Le sérum C O U, présente un anticorps anti-muscle lisse dont l'intensité est plus faible, jusqu'au titre de 1/1000.

La fluorescence glomérulaire est faible, et n'est observée que jusqu'au 1/50.

L'aspect polygonal du foie et la fluorescence des cellules pariétales n'ont pas été observées.

TABLEAU 24

## ANTI CORPS ANTI MUSCLE LISSE

| SERUM DUB. | 1/1 | 1/4 | 1/10 | 1/20 | 1/50 | 1/100 | 1/200 | 1/500 | 1/1 000 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| MUSCLE LISSE | + | ++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ | + |
| GLOMERULE | - | + | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | + | - |
| ASPECT POLYGONAL DU FOIE | - | (+) | ++ | ++ | ++ | ++ | + | - | - |
| CELLULE PARIETALE DE RAT | - | - | + | + | + | + | + | - | - |

| SERUM CDU. | 1/1 | 1/4 | 1/10 | 1/20 | 1/50 | 1/100 | 1/200 | 1/500 | 1/1 000 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| MUSCLE LISSE | + | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | + | + |
| GLOMERULE | (+) | + | + | + | + | - | - | - | - |
| ASPECT POLYGONAL DU FOIE | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| CELLULE PARIETALE DE RAT | - | - | - | - | - | - | - | - | - |

Fluorescence des cellules pariétales de l'estomac et de la bordure en brosse des tubules de rat.- TABLEAUX 25 et 26.

Nous avons observé un autre fait nouveau : la fluorescence des cellules pariétales de l'estomac de rat s'accompagne d'une fluorescence de la bordure en brosse des tubules de rat.

Cette fluorescence de ces deux types de cellules de l'organisme du rat a été observée dans 30 % des cirrhoses éthyliques. Les titres en sont faibles, variant de 1/1 à 1/20.

Cet aspect n'a pas pu être mis en évidence avec les sérums de cirrhose biliaire primitive : en effet, ceux-ci contiennent des anticorps anti-mitochondries, et la fluorescence mitochondriale masque l'éventuelle fluorescence due à cette nouvelle réaction.

Par contre, cet aspect apparaît dans 50 % des hépatites chroniques actives, à des titres généralement élevés, variant de 1/1 à 1/200. Dans 30 % des cas, cet aspect s'observe à des titres qui varient entre 1/20 et 1/200.

Nous avons voulu comparer cet aspect nouveau de la fluorescence des cellules pariétales de l'estomac de rat et de la bordure en brosse des tubules rénaux découvert dans l'hépatite chronique active, avec les aspects observés chez les sujets qui ne présentent pas une telle atteinte.

Parmi les 6370 sujets indemnes de cette dernière affection, dans 6,2 % des cas, cette fluorescence particulière a été observée au titre de 1/10, et dans 0,2 % des cas, au titre de 1/100.

Parmi les 44 sujets qui présentent une hépatite chronique active, dans 47 % des cas, cet aspect est observé au titre de 1/10, et dans 13 % des cas, au titre de 1/100.

TABLEAU 25

# FLUORESCENCE DES CELLULES PARIETALES DE L'ESTOMAC ET DE LA BORDURE EN BROSSE DU TUBULE DE RAT

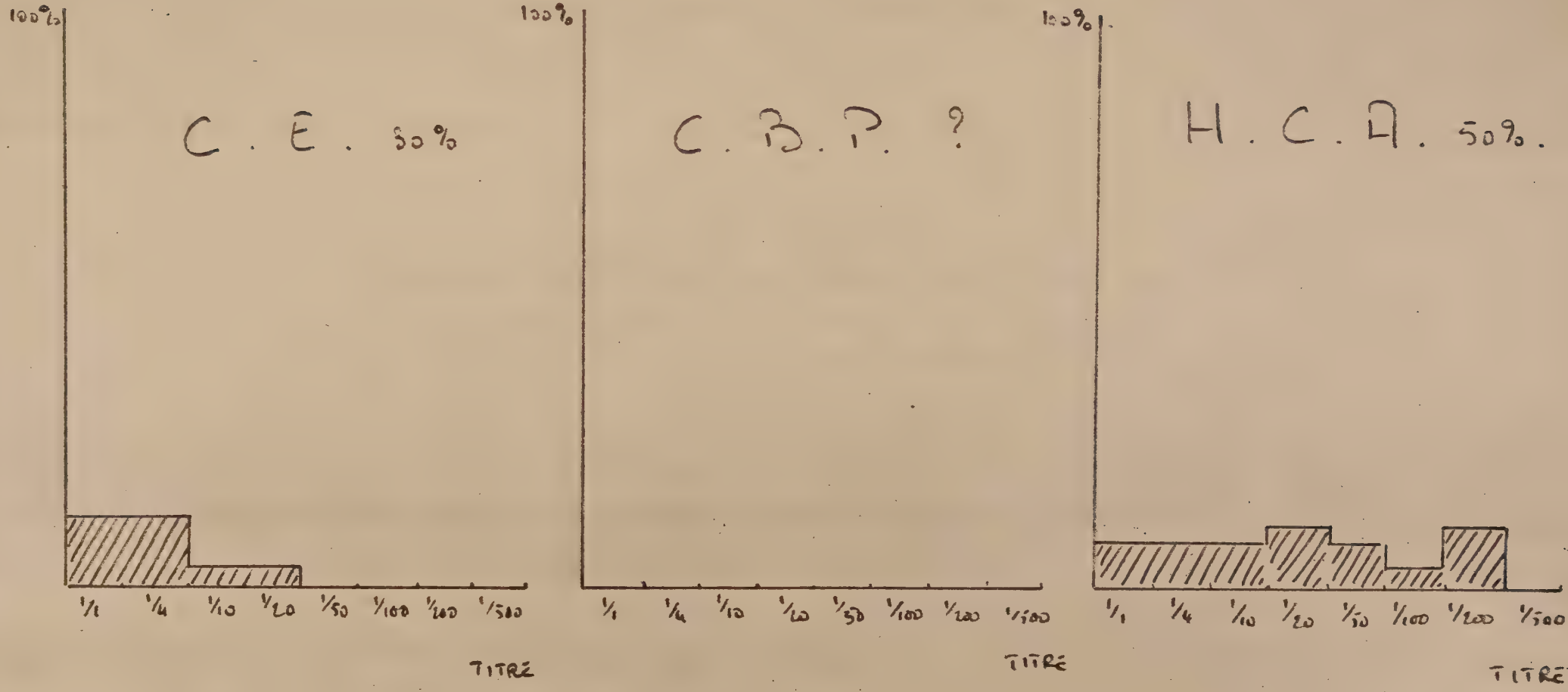


TABLEAU 26

FLUORESCENCE DES CELLULES PARIETALES DE L'ESTOMAC
ET DE LA BORDURE EN BROSSE DES TUBULES DE RAT

| | $\frac{1}{10}$ | $\frac{1}{100}$ |
|---|---|---|
| 6370 sujets sans HCA | 6,2 % | 0,2 % |
| 44 sujets avec HCA | 47 % | 13 % |

Nature des anticorps - TABLEAUX 27, 28 et 29

Les sérums positifs en immunofluorescence ont été repris par des antiglobulines fluorescentes spécifiques, à spécificité soit IgG, soit IgA, soit IgM.

Les anticorps anti-noyau ont été observés dans 20 cas sur 24 de nature IgG, dans 1 cas sur 24 de nature IgA, et dans 7 cas sur 24 de nature IgM.

Dans la cirrhose biliaire primitive, les anti-noyau apparaissent soit de nature IgG, soit de nature IgM, soit IgG-IgM, sans correspondance exacte avec l'aspect moucheté ou homogène.

Dans l'hépatite chronique active, l'anticorps est de nature IgG le plus souvent, de même qu'il donne un aspect homogène.

Dans 1 cas, il est de nature IgA ;

dans un autre cas, il est IgG-IgM.

L'anticorps anti-mitochondrie est de nature IgG dans 41 cas sur 41, de nature IgA dans 13 cas sur 41, de nature IgM dans 25 cas sur 41.

Le plus souvent, l'anticorps associe une spécificité IgG-IgM, parfois IgG-IgA, parfois également IgG-IgM-IgA.

L'anticorps anti-muscle lisse est de nature IgG dans 28 cas sur 28 : cet anticorps est toujours et uniquement de spécificité IgG.

De même, nous avons observé que la fluorescence glomérulaire et l'aspect polygonal du foie correspondaient à une spécificité IgG.

L'hétéro anticorps de rat donne également une fluorescence avec l'antiglobuline dirigée contre les IgG ; cette fluorescence n'apparaît pas avec les antiglobulines de spécificité différente.

TABLEAU 27

NATURE DES ANTICORPS

| | ANTI NOYAU | ANTI-MITO CHONDRIE | ANTI MUSCLE LISSE |
|---|---|---|---|
| IgG | 20/24 | 41/41 | 28/28 |
| IgA | 1/24 | 13/41 | 0 |
| IgM | 7/24 | 25/41 | 0 |

LEAU 28

# CIRRHOSE BILIAIRE PRIMITIVE

| | ANTI NOYAU | ANTI MITOCHONDRIE | ANTI MUSCLE LISSE | ANTI GLOMERULE | ASPECT POLYGONAL DU FOIE | HETERO ANTICORPS DE RAT |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 205 | 1/1 M IgG | 1/200 IgG IgA | | | | |
| 243 | 1/10 M IgM | 1/1000 IgG IgM | | | | |
| 279 | | 1/100 IgG | | | | |
| 336 | 1/1 M. cercle IgG | 1/1000 IgG IgM | | | | |
| 351 | | 1/1000 IgG (IgA. IgM) | | | | |
| 369 | 1/1 M | 1/2000 IgG (IgM) | | | | |
| 382 | 1/10 M | 1/50 IgG (IgA) | 1/4 | | | |
| 392 | 1/1 M IgM | 1/100 IgG | | | | |
| 416 | | 1/1000 IgG (IgM) | 1/10 IgG | | | |
| 422 | 1/20 M IgG | 1/1000 IgG (IgM IgA) | | | | |
| 438 | 1/10 M | 1/100 IgG | | | | |
| 591 | 1/20 M IgM (IgG) | 1/50 IgG | | | | |
| 606 | | 1/500 IgG. IgM | | | | |
| 664 | | 1/100 IgG (IgM) | | | | |
| 670 | cercle | 1/500 IgG | | | | |
| 702 | | 1/500 IgG | | | | |
| 723 | | 1/100 IgG (IgM) | | | | |
| 744 | | 1/1000 IgG (IgA IgM) | | | | |
| 746 | 1/1 IgM H | 1/1000 IgG (IgM) | 1/20 IgG | | | |
| 756 | | 1/1000 IgG (IgM) | | | | |
| 775 | | 1/500 IgG (IgA) | 1/4 IgG | | | |
| 808 | | 1/200 IgG IgM | | | | |
| 814 | | 1/100 IgG (IgM) | | | | |
| 820 | 1/20 H IgG cercle IgM | 1/100 IgG (IgM) | | | | |
| 840 | | 1/200 IgG (IgM) | | | | |
| 842 | 1/1 M IgM (IgG) | 1/200 IgG | | | | |
| 843 | | 1/500 IgG. IgM | 1/10 IgG | | | |
| 844 | | 1/500 IgG (IgM. IgA) | | | | |
| 845 | 1/1 M cercle IgG | 1/100 IgG (IgA) | | | | |
| 848 | 1/1 M | 1/1000 IgG (IgM. IgA) | 1/1 IgG | | | |
| 852 | 1/1 M | 1/200 IgG (IgM. IgA) | | | | |
| 856 | 1/1 M IgG | 1/1000 IgG | 1/20 IgG | | | |
| 859 | 1/4 cercle | 1/200 IgG (IgM. IgA) | | | | |
| 860 | | 1/500 IgG (IgM) | | | | |
| 861 | | 1/200 IgG (IgM. IgA) | | | | |
| 862 | | 1/50 IgG (IgM) | | 1/4 IgG | | |
| 870 | | | | | | |
| 880 | | — | | | | 1/4 IgG |
| 983 | | 1/500 | | | | |

BCEAU 29

# HEPATITE CHRONIQUE ACTIVE

| | ANTI NOYAU | ANTI MITOCHONDRIE | ANTI MUSCLE LISSE | ANTI GLOMERULE | ASPECT POLYGONAL DU FOIE | HETERO ANTI CORPS DE RAT |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 213 | 1/200 H IgG | | 1/500 IgG | 1/200 IgG | 1/200 IgG | 1/200 IgG |
| 233 | 1/4 H | | | | | 1/1 |
| 242 | | | 1/200 IgG | 1/100 IgG | 1/100 IgG | 1/100 IgG |
| 246 | | | | | | |
| 249 | 1/1 M | | 1/200 IgG | 1/50 IgG | 1/50 IgG | 1/20 IgG |
| 326 | 1/500 H IgG | | 1/1000 IgG | 1/200 IgG | 1/200 IgG | 1/200 IgG |
| 350 | 1/100 H IgG | | 1/200 IgG | 1/50 IgG | 1/50 IgG | 1/50 IgG |
| 417 | | | | | | |
| 431 | | | | | | |
| 435 | 1/10 H | | 1/100 IgG | 1/50 IgG | 1/20 IgG | |
| 418 | 1/10 H IgG | | 1/100 IgG | 1/20 IgG | 1/10 IgG | 1/10 IgG |
| 446 | | | 1/200 IgG | 1/50 IgG | | 1/20 IgG |
| 774 | 1/10 H IgG | 1/1000 IgG (IgM) | 1/1000 IgG | 1/100 IgG | 1/50 IgG | |
| 805 | 1/500 H IgG | | 1/1000 IgG | 1/200 IgG | 1/100 IgG | |
| 810 | | | | | | |
| 841 | 1/10 H+M IgG | 1/10 IgG | 1/10 IgG | 1/50 IgG | 1/50 IgG | 1/50 IgG |
| 858 | 1/20 H IgG | | 1/200 IgG | | | |
| 863 | | | | | | |
| 871 | 1/100 H IgA | | 1/20 IgG | 1/20 IgG | | |
| 879 | 1/10 H | 1/20 IgG | 1/200 IgG | 1/50 IgG | | |
| 889 | 1/20 H IgG | 1/50 IgG (IgM) | 1/4 IgG | | | |
| 890 | | | 1/4 IgG | | 1/4 | 1/4 IgA |
| 891 | 1/4 H | | 1/1000 IgG | 1/500 IgG | 1/50 IgG | 1/200 IgG |
| 922 | 1/500 H IgG | | 1/50 IgG | 1/4 IgG | | |
| 963 | 1/200 H+P IgG IgM | | 1/100 IgG | 1/50 IgG | 1/20 | |
| 967 | | | 1/4 | | | |
| 968 | | | 1/200 IgG | 1/100 IgG | 1/20 IgG | 1/20 IgG |
| 974 | | | | | | |
| 979 | 1/50 H | | 1/10 IgG | | | |
| 980 | 1/100 H IgG | | 1/500 IgG | 1/100 IgG | 1/100 IgG | |

# D I S C U S S I O N

## Age et Sexe

La répartition des malades selon l'âge et le sexe dans la cirrhose biliaire primitive correspond aux critères donnés par Sherlock (70).

Par contre, dans l'hépatite chronique active, la prédominance féminine est classique, mais Sherlock décrit deux âges où la fréquence de cette maladie est plus grande.

Nous avons observé le pic autour de 60 à 70 ans, et beaucoup plus modéré celui de 10 à 25 ans.

Cette différence semble être due au fait que la plupart de ces malades fréquentent des services de pédiatrie, auxquels nous n'avons pas eu recours.

## Dosage des immunoglobulines

Nous avons observé dans la cirrhose éthylique une augmentation modérée des immunoglobulines IgG, une augmentation importante des IgA ; les IgM sont normales.

Dans la cirrhose biliaire primitive, les IgG sont modérément augmentées, les IgA normales et les IgM particulièrement augmentées.

Dans l'hépatite chronique active, les IgG sont très augmentées ; les IgA et les IgM sont normales.

Si l'on rapporte l'augmentation des IgG dans la cirrhose éthylique et dans la cirrhose biliaire primitive à l'observation classiques des cirrhoses hépatiques liée à l'insuffisance hépatique, l'augmentation si importante dans l'hépatite chronique active peut être considérée comme un facteur particulier.

De la même façon, l'augmentation des IgA dans la cirrhose éthylique et celle des IgM dans la cirrhose biliaire primitive sont remarquables.

Hadziyannis (32) d'une part et Odgers (55) d'autre part, ont étudié les cellules contenant les immunoglobulines dans le foie.

Il apparaît alors que dans la cirrhose éthylique, les cellules contenant l'IgA prédominent ; dans la cirrhose biliaire primitive, ce soit les cellules contenant l'IgM ; par contre, dans l'hépatite chronique active, les cellules contenant l'IgA prédomineraient.

Il semble établi qu'il n'existe pas de correspondance directe entre le taux des immunoglobulines sériques et les cellules contenant les immunoglobulines dans le foie.

Ceci amène à penser que la production de ces molécules s'effectue également dans d'autres parties de l'organisme, notamment dans tout le système réticulo-endothelial.

Il existe d'ailleurs très fréquemment une légère plasmocytose médullaire dans ces affections.

## Examen immuno-hematologique

Il a été observé plusieurs cas de cirrhose biliaire primitive et d'hépatite chronique active avec un test de Coombs direct positif : dans chaque cas il n'existait pas de signe patent d'hémolyse, alors que dans deux cas d'hépatite chronique active on a observé une anémie hémolytique avec un test de Coombs direct négatif.

Il semble qu'il s'agissait alors d'une hémolyse non immunologique.

Rochant (64) dans une étude sur la cirrhose éthylique avait déjà observé chez ce type de malades une fréquence élevée d'auto-bromélines positives, et la présence d'agglutinines froides à titre élevé.

## Allo-hémagglutinines Anti A et Anti B

Les allo-hémagglutinines naturelles se distinguent aisément des anticorps immuns, ceux-ci étant hémolysants.

Salmon (68) avait déjà rapporté leur augmentation importante dans la cirrhose éthylique.

Leur augmentation modérée dans la cirrhose biliaire primitive et l'hépatite chronique active est cependant à noter.

## Allo anticorps dirigés contre les antigènes érythrocytaires rares

L'augmentation de ces allo anticorps dans la cirrhose biliaire primitive est un fait d'importance, d'autant plus que la plupart de ces anticorps sont dirigés contre les hématies $M^k$.

Leur augmentation plus modérée dans la cirrhose éthylique est cependant à noter.

Certes, on observe de temps en temps, chez environ 2 % des sujets normaux, ces anticorps reconnaissant des antigènes d'une très grande rareté ; mais, ni chez ces sujets normaux, ni chez ces malades, on ne peut raisonnablement admettre un contact avec ces antigènes qui ne sont pas connus dans l'environnement et qui n'existent que chez l'homme ; en particulier, il est tout à fait impossible qu'ils puissent être le résultat d'allo-immunisation transfusionnelle chez ces malades.

Anti cardiolipides

Nous n'avons pas trouvé de faux BW positif.

Waaler-Rose et Latex

Les titres positifs et supérieurs à la normale des tests de Waaler-Rose et du latex sont beaucoup plus fréquents dans l'hépatite chronique active que dans les deux autres maladies.

Cependant, le test au latex est plus souvent positif que le Waaler-Rose dans l'hépatite chronique active, 40 % contre 25 %.

Dans la cirrhose éthylique, le test au latex est également positif dans 25 % des cas, alors que le Waaler-Rose n'est positif que dans 3 % des cas.

Dans la cirrhose biliaire primitive, les deux tests sont positifs avec sensiblement la même fréquence : 10 % et 12,5 %.

Pour Norup (52) ces deux tests sont positifs dans les affections hépatiques chroniques.

Pour Lévy (45) le test de Waaler-Rose est positif dans 51 % des hépatites chroniques actives, dans 36 % des cirrhoses éthyliques et dans 31 % des cirrhoses biliaires primitives, et le test du latex n'aurait pas de signification.

Pour Nakache (50), le test au latex positif aurait une signification pronostique péjorative dans l'évolution des cirrhoses communes.

Nous avons trouvé également une élévation des anticorps de type Milgrom dans ces trois maladies, sans différence marquée pour l'une d'entre elles.

Hétéro anticorps anti-globule rouge de mouton

L'augmentation des hétéro anticorps anti-globule rouge de mouton est sensiblement comparable dans ces trois maladies, et se retrouve en général dans les maladies hépatiques chroniques.

Dosage du Complément

Bien que cette étude soit très limitée, le taux du complément est abaissé dans 50 % des hépatites chroniques actives.

Il est variable dans les cirrhoses biliaires primitives.

Petz (60) trouve également de faibles concentrations de $C_3$ chez 18 malades atteints de sévères affections hépatiques.

Deux mécanismes sont possibles :

- soit cette diminution est due à la fixation du complément sur un complexe antigène - anticorps,
- soit elle est le reflet d'une synthèse diminuée secondaire à l'insuffisance hépatique.

## IMMUNOFLUORESCENCE

### Anticorps anti-noyau

Les anticorps anti-noyau sont présents dans ces trois maladies, à des taux différents :

- dans 25 % des cirrhoses éthyliques
- 45 % des cirrhoses biliaires primitives
- et 65 % des hépatites chroniques actives.

Le pourcentage élevé dans les hépatites chroniques actives permet de considérer la présence des Anti-noyau comme un des facteurs du diagnostic, d'autant plus que contrairement à la cirrhose éthylique et à la cirrhose biliaire primitive, ces anti-noyaux sont observés à un titre très élevé.

On sait que chez 25 % des femmes agées bien portantes, on trouve des anti-noyaux aux mêmes titres que dans la cirrhose éthylique.

Néanmoins nous devons retenir la présence de tels anti corps dans la cirrhose éthylique et bien plus dans la cirrhose biliaire primitive, malgré les titres modérés.

Ces anticorps anti-noyau appartiennent aux trois classes d'Immunoglobulines.

Les trois aspects différents observés en immunofluorescence correspondent à trois anti corps :

- la fluorescence nucléaire à renforcement périphérique serait dûe à un anti corps anti D N A,
- la fluorescence nucléaire homogène à un anti corps anti D N P,
- et la fluorescence mouchetée à un anti corps dirigé contre la substance soluble.

N ous avons observé que les anti noyaux de la cirrhose éthylique donnaient le plus souvent une fluorescence mouchetée, comme dans la cirrhose biliaire primitive. Dans l'hépatite chronique active, la fluorescence homogène du noyau est le plus souvent observée.

## Anti corps anti-mitochondries

L'anti corps anti-mitochondrie n'est ni spécifique d'espèce ni spécifique d'organe.

Il est pratiquement spécifique de la cirrhose biliaire primitive ; nous l'avons observé dans 95 % des cirrhoses biliaires primitives à un titre souvent élevé.

Il n'a jamais été observé dans la cirrhose éthylique.

Il est présent à des titres faibles dans 15 % des hépatites chroniques actives.

Nous l'avons également observé dans quelques cas de cirrhose cryptogénétique à des titres parfois élevés.

L'antigène contre lequel se dirige l'anti corps est localisé dans la membrane interne de la mitochondrie. La fixation du complément le précise au niveau de la succinyl-deshydrogenase ; l'activité antigénique dépend de l'intégrité des phospholipides.

Berg (3 et 4) dans une étude très détaillée situe l'antigène sur les crêtes mitochondriales ; il est indépendant des enzymes de la chaîne respiratoire. Son activité paraît dépendre de la formation du complexe : protéine spécifique - phospholipides.

On ne sait pas encore si l'antigène est à l'extérieur ou à l'intérieur des crêtes mitochondriales, mais il est indépendant des particules de 90 Å. La fluorescence est plus importante dans les mitochondries métabolisant les lipides.

Doniach a comparé l'anticorps anti-mitochondrie à l'anti corps anti cardiolipide fluorescent de la syphilis secondaire.

Ces deux anticorps sont tout à fait différents, mais situés tous deux sur la membrane interne de la mitochondrie.

Les trois principales classes d'immunoglobulines participent à la structure de cet anti corps.

Il pourrait exister deux sortes d'anti-mitochondries :

- l'un, fixant le complément,
- l'autre, positif en immunofluorescence.

D'autre part, Walker (79) pose le problème de la signification d'un titre positif d'anti-mitochondries dans les atteintes hépatiques infra-chimiques. Il semble être le témoin d'une maladie à manifestations auto-immunes dans 85 % des cas, mais il apparaît également fréquemment chez les femmes âgées.

Les malades étudiés auraient présenté des signes histologiques évoquant une cirrhose biliaire primitive ou une hépatite chronique active et que certains d'entre eux auraient développé par la suite l'une de ces deux affections.

Il existe une prédisposition familiale :

Feizi (24) a trouvé une grande proportion de désordres immuns dans les familles des malades atteints de cirrhose biliaire primitive ; en particulier, la présence d'anti-mitochondries est fréquente.

Walker (80) propose la même conclusion dans l'étude de la famille de deux soeurs atteintes de cirrhose biliaire primitive associée à une thyroïdite auto-immune.

Dans une troisième étude familiale, cinq personnes souffrent d'une affection chronique hépatique avec anomalies immunologiques, et huit autres présentent uniquement des anomalies immunologiques, sans atteinte hépatique.

## Anti corps anti-muscle lisse

L'anti corps anti-muscle lisse présent à titre élevé dans 75 % des hépatites chroniques actives est un des facteurs du diagnostic.

Il est présent à des titres modérés dans 20 % des cirrhoses éthyliques et des cirrhoses biliaires primitives.

Cet anticorps n'a jamais été observé dans le lupus érythémateux disséminé : c'est un argument immunologique qui permet de distinguer certaines hépatites chroniques actives avec des manifestations immunologiques semblables à celles du lupus, et ce dernier.

Nous avons trouvé cet anti corps uniquement IgG alors que Doniach l'avait trouvé IgM.

Holborow (36) pense que l'anti-muscle lisse observé dans l'hépatite chronique active est plus souvent IgG, et que le même anti corps observé dans l'hépatite aigue est plus souvent IgM.

Il a même observé dans quelques cas des anti-muscles lisses IgG-IgM.

Pour Farrow (22) l'antigène contre lequel est dirigé l'anti corps serait un composant ressemblant à l'actomyosine de la fibre musculaire lisse ; structure présente aussi bien dans les hépatocytes que dans d'autres cellules.

Hirschel (35), dans une étude sur les fibroblastes du tissu de granulation, montre qu'un sérum humain contenant un anti corps anti-muscle lisse donne une fluorescence avec ces cellules et non avec les fibroblastes normaux. Or, les premières cellules contiennent de l'actomyosine, et sont parfois appelées myofibroblastes.

Nous avons observé des titres élevés d'anti corps anti-muscle lisse dans quelques cas de maladie de Hodgkin et de syndrome de Sjögren.

White house (83) a observé la présence d'anti-muscle lisse dans 67,5 % d'affections malignes.

Cet anti corps est présent au titre de 1/10 dans la majorité des hépatites aigües virales.

Pour Wangel (82), 68 % des hépatites avec Antigène Australia ont des anti-muscle lisse. La présence de ces anti corps est alors accompagnée d'une forte élévation des IgM.

Holborow (36) trouve l'anti-muscle lisse dans 82 % des hépatites aigües infectieuses et l'HAA (Hepatitis-associated-antigen = Antigène Australia) chez 35 % de ces mêmes malades ; alors que Wright pense que la présence d'anti-muscle lisse exclue l'H.A.A.

Holborow (37) constate la présence de cet anti corps au titre de 1/10 dans 80 % des mononucléoses infectieuses et que, chez 90 % de ces malades, il existe une atteinte hépatique avec augmentation des transaminases.

L'anti corps anti-muscle lisse, quand il est présent à des titres élevés donne également une fluorescence du foie de rat avec aspect polygonal des hépatocytes, et une fluorescence des glomérules rénaux.

Il est probable que ces deux aspects soient dus à une réaction croisée, le titre observé étant chaque fois plus faible pour ces deux derniers aspects que le titre de l'anti-muscle lisse.

Au cours du titrage de ces anti corps, nous avons observé que la réaction croisée sur les tissus de rongeurs n'apparaissait que si la fluorescence des fibres musculaires lisses était intense. Il existe donc une certaine qualité de l'anti corps nécessaire pour faire apparaître ce type de fluorescence.

White house (83) décrit un anti corps IgG qui ne donne pas de fluorescence des fibres de la muscularis mucosae, mais uniquement un aspect polygonal du foie de rat et une fluorescence des glomérules rénaux dans quelques cas de neuroblastome.

Un fait nouveau, observé pour la première fois, est la fluorescence des cellules pariétales de l'estomac de rat et de la bordure en brosse des cellules tubulaires associée à un anti corps anti-muscle lisse élevé.

Cet aspect n'avait pas encore été décrit.

Cette nouvelle réaction est due à un hétéro-anti corps anti rat : sur les tissus de rat il existe de faibles différences : les cellules pariétales ont une fluorescence apparemment homogène en cas d'hétéro anti corps, et plus grossière en cas d'anti-muscle lisse ; seuls les tubules de la région corticale du rein sont positifs dans le premier cas.

Nous avons testé différentes espèces : rat, souris, lapin, singe, homme ; et l'hétéro-anticorps n'apparaît que sur les tissus de rat.

Par contre, l'anti-muscle lisse peut être mis en évidence sur les tissus de souris.

Muller (49) avait mis en évidence cet hétéro-anti corps anti-rat distinct de l'auto anti corps de l'anémie pernicieuse.

Cet hétéro-anti corps est présent à des titres modérés dans 30 % des cirrhoses éthyliques.

Il ne peut être mis en évidence avec les techniques actuelles dans les serums de cirrhose biliaire primitive, à cause de la fluorescence mitochondriale.

Il est observé au titre de 1/10 dans 6 % des sujets qui ne présentent pas d'hépatite chronique active ; il est donc remarquable de constater que cet anti corps est présent à des titres élevés dans 50 % des hépatites chroniques actives.

Il est de nature IgG.

Variation des anti corps dans le temps - TABLEAU 30

Nous avons observé dans deux cas une transformation des anti corps avec le temps.

Le sérum ABI contenait le 5 Juin 1970 un anti-muscle lisse au 1/500 ; étudié à nouveau le 8 Mars 1972, il contenait alors un anti-noyau d'aspect homogène au 1/20, un anti-mitochondrie au 1/100 et un anti-muscle lisse au 1/1000.

Le serum ESC contenait le 11 Septembre 1970 un anti-noyau d'aspect homogène au 1/50 et un anti-muscle lisse au 1/1000 ; le 4 Février 1972, il contenait un anti-noyau d'aspect moucheté au 1/10, un anti-mitochondrie au 1/100 et un anti-muscle lisse au 1/20.

Que penser de l'apparition de nouveaux anti corps au cours de l'évolution d'une maladie ? Nous avons trouvé dans plusieurs cas de cirrhose biliaire primitive et d'hépatite chronique active l'association d'anti corps anti-mitochondries et anti-muscle lisse, mais les titres de ces anti corps n'étaient pas comparables, alors que dans ces deux cas, ils s'inversent.

Salmon (67) dans une étude sur les anémies hémolytiques auto-immunes observe le même phénomène : "lorsqu'on examine les spécificités des anti corps retirés de la surface des globules rouges, chez le même malade, au cours des poussées successives de sa maladie, on observe que les spécificités des anti corps varient considérablement."

Ce phénomène est également constaté au cours des lymphoréticulopathies malignes : la nature de l'auto-anti corps change.

TABLEAU 30

## VARIATION DES ANTICORPS DANS LE TEMPS

| | | ANTI NOYAU | ANTI MUSCLE LISSE | ANTI MITOCHONDRIE |
|---|---|---|---|---|
| A B I. | 5. 6. 70 | - | 1/500 | - |
| | 8. 3. 72 | 1/20 H | 1/1 000 | 1/200 |
| E S C. | 11. 9. 70 | 1/50 H | 1/1 000 | - |
| | 4. 2. 72 | 1/10 M | 1/20 | 1/100 |

Anomalies associées

Dans 20 % des cas de cirrhose biliaire primitive, nous avons trouvé des associations morbides ; deux fois l'atteinte hépatique était accompagnée d'une acidose tubulaire, deux fois d'une sclérodermie, une fois d'une sclérodermie et d'une thyroïdite d'Hashimoto, une fois d'un syndrome de Sjögren et d'un syndrome de Raynaud, une fois d'une anémie de Bierner.

Chaque fois les syndromes associés ont également des manifestations immunologiques, à caractère auto-immun.

Dans tous les cas de sclérodermie, il s'agit d'une atteinte distale, caractérisée par des troubles trophiques. La présence d'anti corps anti-noyau est constante, avec un aspect moucheté et nucléolaire.

Dans les deux cas d'acidose tubulaire, nous n'avons pas observé d'anti corps anti-cellules tubulaires, ou de complexe immun.

Ces observations ne sont pas isolées : Camus (9) rapporte le cas d'une femme atteinte de cirrhose biliaire primitive et de sclérodermie ; sa mère et trois de ses soeurs présentaient une sclérodermie à un stade plus ou moins avancé, associée dans deux cas avec un syndrome de Sjögren.

O'Brien (54) rapporte un cas identique.

Mason (48) a observé trois malades qui présentaient une thyroïdite auto-immune, une acidose tubulaire, un syndrome de Sjögren, une alvéolite fibreuse. Une des malades était, de plus, atteinte de cirrhose biliaire primitive.

La cirrhose biliaire primitive, la sclérodermie, l'acidose tubulaire, le syndrome de Sjögren, l'alvéolite fibreuse sont des atteintes auto-immunes avec des anti corps non spécifiques d'organe, alors que la thyroïdite et l'anémie de Bienner possèdent des anti corps spécifiques d'organes, et cependant, l'association de ces deux groupes de syndromes est constante.

De même, dans 20 % des hépatites chroniques actives, nous avons observé des associations morbides : deux fois avec une anémie hémolytique, une fois avec une leucémie lymphoïde chronique, une fois avec un syndrome de Sjögren, une fois avec une neurofibromatose de Reckhinghausen, une fois avec une glomérulonéphrite membraneuse.

Pengelly (59) décrit l'association d'une hépatite chronique active avec une anémie hémolytique et la présence d'anti corps anti-Rhésus.

Feizi (23) a publié un cas d'hépatite chronique présentant également une myoglobulinémie et une atteinte rénale avec dépots de complexes immuns dans les glomérules.

## C B P, H C A et Antigène Australia

Nous avons observé dans un sérum de cirrhose biliaire primitive et dans deux sérums d'hépatite chronique active la présence de l'antigène Australia.

Vrowitz (77) a publié également un cas d'hépatite chronique active avec antigène Australia.

Peut-on évoquer une relation entre la présence de l'antigène Australia et l'atteinte hépatique chronique ?

Il a récemment été découvert, dans certains sérums de cirrhose biliaire primitive, des complexes Antigène-Anti corps Australia.

Coller (13) pense que la plus grande sensibilité des nouvelles méthodes (radio-immunologie) pour dépister l'antigène et l'anti corps Australia dans un sérum permettra peut-être d'éclairer ce problème.

Kaplan (41) exclut la présence de l'Antigène Australia dans un sérum de cirrhose biliaire primitive, alors qu'elle est fréquente dans ceux des malades souffrant d'hépatite chronique active.

Dudley (19) constate la persistance dans certaines affections hépatiques chroniques de l'H A A (= Ag Au), après la période aigüe, mais sa persistance peut être tout à fait latente.

Vischer (78) écrit que la femme présente plus fréquemment une cirrhose biliaire primitive ou une hépatite chronique active avec auto-anti corps et l'homme, une hépatite persistante avec H A A, sans auto-anti corps.

Zuckermann (86) a trouvé en microscopie électronique, dans le sérum d'un malade atteint d'hépatite chronique active, des particules évoquant la morphologie d'un virus du groupe des corona virus. De même, Hunter a observé dans le sérum de nombreux malades présentant une affection hépatique chronique des particules paramixo-virus like.

Trepo (75) et Geoffroy (30) rapportent chacun un cas d'hépatite virale avec antigène australia et périartérite noueuse.

Guardia (31) a observé en immunofluorescence des complexes antigène-anti corps dans 100 % des hépatites chroniques et dans 95 % des hépatites aigües.

L'hypothèse d'Almeida et Waterson (2) est séduisante : l'hépatite chronique active serait dûe à un excès d'antigène ; la réponse anti corps serait trop faible pour éliminer les antigènes, mais suffisante pour provoquer la formation continue de complexes antigène-anti corps, et ceux-ci seraient à l'origine de la réaction inflammatoire. - Si la fonction des lymphocytes est imparfaite et insuffisante, la réponse immunitaire est anormale et prolongée.

Il apparaît dans ces trois maladies toute une série d'anti corps, parfois satellites d'un anti corps principal : ce qui permet de définir le profil immunologique de chaque maladie.

L'analyse systématique des perturbations immunologiques observées dans chacune de ces maladies fait apparaître des concordances et des divergences nettes.

La cirrhose éthylique se caractérise par :
- l'augmentation des immunoglobulines IgA
- la présence d'auto-bromélines et d'agglutinines froides
- des allo-hémagglutinines naturelles très élevées.

La cirrhose biliaire primitive se caractérise par :
- l'augmentation des immunoglobulines IgM
- la présence d'allo-anti corps dirigés contre les antigènes érythrocytaires rares
- des anti corps anti-noyau d'aspect moucheté
- des anti corps anti-mitochondrie à titre élevé.

L'hépatite chronique active se caractérise par :
- l'augmentation très importante des immunoglobulines IgG.
- un test de Waaler-Rose et de latex positif.
- des anti corps anti-noyau d'aspect homogène à titre élevé.
- des anti corps anti-muscle lisse à titre élevé
- des hétéro-anti corps anti cellule pariétale d'estomac et anti-tubule rénal de rat.

Les anomalies immunologiques communes à ces trois affections pourraient traduire l'état fonctionnel du système immunitaire au cours d'une atteinte chronique hépatique.

Nakache (51) écrit qu'il existe une corrélation statistique entre l'insuffisance hépatique et le dysfonctionnement immunitaire ; mais on ne sait pas si l'activation du système immunitaire est la cause ou la conséquence de la maladie ; elle paraît cependant liée à sa gravité.

Il apparaît également que dans ces trois affections chroniques hépatiques, le dysfonctionnement immunitaire est différent de celui des autres affections auto-immunes. La présence d'allo-anticorps et d'hétéro-anti corps dans la cirrhose biliaire primitive et l'hépatite chronique active montre que les troubles immunitaires débordent le cadre de l'auto-immunité et permet de contester le terme "d'hépatites auto-immunes" de Doniach.

Les troubles immunologiques de ces deux affections sont suffisamment différents pour considérer, à l'inverse de Doniach, qu'il s'agit de deux entités autonomes et non de formes cliniques de la même maladie.

Les anti corps anti-mitochondries et anti-musclelisse, relativement spécifiques de ces maladies pourraient n'être auto-anti corps que par hasard. Ils ne traduiraient qu'une réaction immunologique assez spécifique de chacune de ces deux maladies, comme les hétéro-anti corps anti globule rouge de mouton de la réaction de Paul et Bunnell Davidsohn, au cours de la mononucléose infectieuse.

La synthèse accrue des immunoglobulines est peut-être dûe à une hyperactivité du système immunitaire qui entraîne un dérèglement des cellules immuno compétentes avec production anarchique d'immunoglobulines, l'antigène servant de cible pour déceler l'anti corps formé.

D'autre part, elle peut être le résultat d'une stimulation excessive d'un système immunitaire normal : le filtre hépatique représenté par les cellules de Kuppfer destructices des antigènes serait inefficace ou shunte.

Elle peut être également le signe d'une riposte auto-immunitaire vis à vis d'antigènes hépatiques libérés par les hépatocytes en voie de nécrose, des facteurs viraux, génétiques ou environnants influençant le processus.

La présence simultanée dans le sérum de plusieurs molécules distinctes de spécificité différente permet de penser que : "plusieurs clones de cellules immunocompétentes sont impliqués dans la synthèse de ces molécules".

Des mécanismes non spécifiques capables de stimuler la formation d'anti corps multiples pourraient être en cause. "On pourrait alors expliquer l'existence de ces anti corps chez les malades par un réveil de clones silencieux que nous possédons tous et qui, à la faveur d'une stimulation non spécifique se sont mis au travail."

"Ce désordre fondamental du système formateur d'anti corps pourrait être la conséquence d'un dérèglement central, car il est difficile de penser qu'une seule stimulation spécifique agisse sur toute une série de cellules formant des anti corps différents."

"Cette complexité doit avoir une signification fondamentale."

De plus, la nature et la spécificité de la réaction antigène anti corps ne peut être mise en doute "mais il n'existe jusqu'à présent aucune preuve que les antigènes cibles soient bien les inducteurs spécifiques de la formation de tels anti corps. Ils pourraient n'être qu'une cible."

"La découverte d'analogies ou de différences dans ces profils pourrait être le premier pas d'une meilleure compréhension des phénomènes physio-pathologiques en cause," et permettre un essai de classification, ne se bornant plus à n'étudier que les conditions d'apparition de ces anti corps.

Il est probable également qu'il existe une "perturbation profonde du mécanisme de formation des anti corps dûe à la constitution génétique du sujet." (Ch.Salmon (67).)

L'enquête familiale est plus fructueuse si l'on recherche non seulement les troubles immunologiques majeurs du propositus, mais également les autres anomalies qui constituent le profil.

Cette étude ne propose pas une explication pathogénique car l'immunologie n'est que "la constatation de la présence d'antigène et d'anti corps, substances chimiques qui ont une affinité spécifique l'une pour l'autre". (Levy (45).)

Le profil immunologique doit être confronté et intégré à la clinique, la biologie et l'histologie pour définir la maladie.

Il semble que chacune de ces trois maladies ayant un profil immunologique différent corresponde à une entité pathologique particulière, bien que auto-entretenues par un mécanisme auto-immun.

En résumé, le profil immunologique précise les perturbations du système formateur d'anti corps, en particulier au cours de la cirrhose éthylique, de la cirrhose biliaire primitive et de l'hépatite chronique active, en révélant la présence et le nombre des anti corps formés, mais surtout leur titre et leur fréquence.

On peut parler pour ces trois affections de "maladies de l'immunité", encore que cette étude soit limitée à l'immunologie sérique, sans tenir compte de l'immunologie cellulaire.

# C O N C L U S I O N

Nous avons étudié trois affections chroniques hépatiques :

- la cirrhose éthylique
- la cirrhose biliaire primitive
- et l'hépatite chronique active

sur le plan immunologique en pratiquant vingt et un tests.

Ceci nous a permis d'obtenir un "profil immunologique".

Nous avons constaté toute une série de désordres immunologiques dans chaque maladie.

Dans la cirrhose éthylique, il existe :

- une élévation des immunoglobulines et plus particulièrement des IgA.
- un taux important d'agglutinines froides et d'allohémagglutinines anti B.
- une positivité notable de la réaction au latex (dans 25 % des cas) et d'hétéroanti corps anti globule rouge de mouton (dans 20% des cas).
- La présence (dans 25 % des cas) d'anti corps anti noyau, (dans 20 % des cas) d'anti corps anti muscle lisse, à des titres faibles.

Dans la cirrhose biliaire primitive, il existe :

- une augmentation des immunoglobulines et plus particulièrement des IgM
- un taux d'agglutinines froides supérieur à la normale
- surtout dans 17 % des cas la présence d'anti corps dirigés contre les antigènes erythrocytaires rares
- une positivité notable des réactions de Waaler-Rose, du latex et de l'hétéro anti corps anti globule rouge de mouton.
- un taux variable de complément
- la présence d'anti corps anti noyau dans 35 % des cas, d'anti corps anti mitochondries à titres élevés dans 95 % des cas et d'anti corps anti muscle lisse dans 20 % des cas.

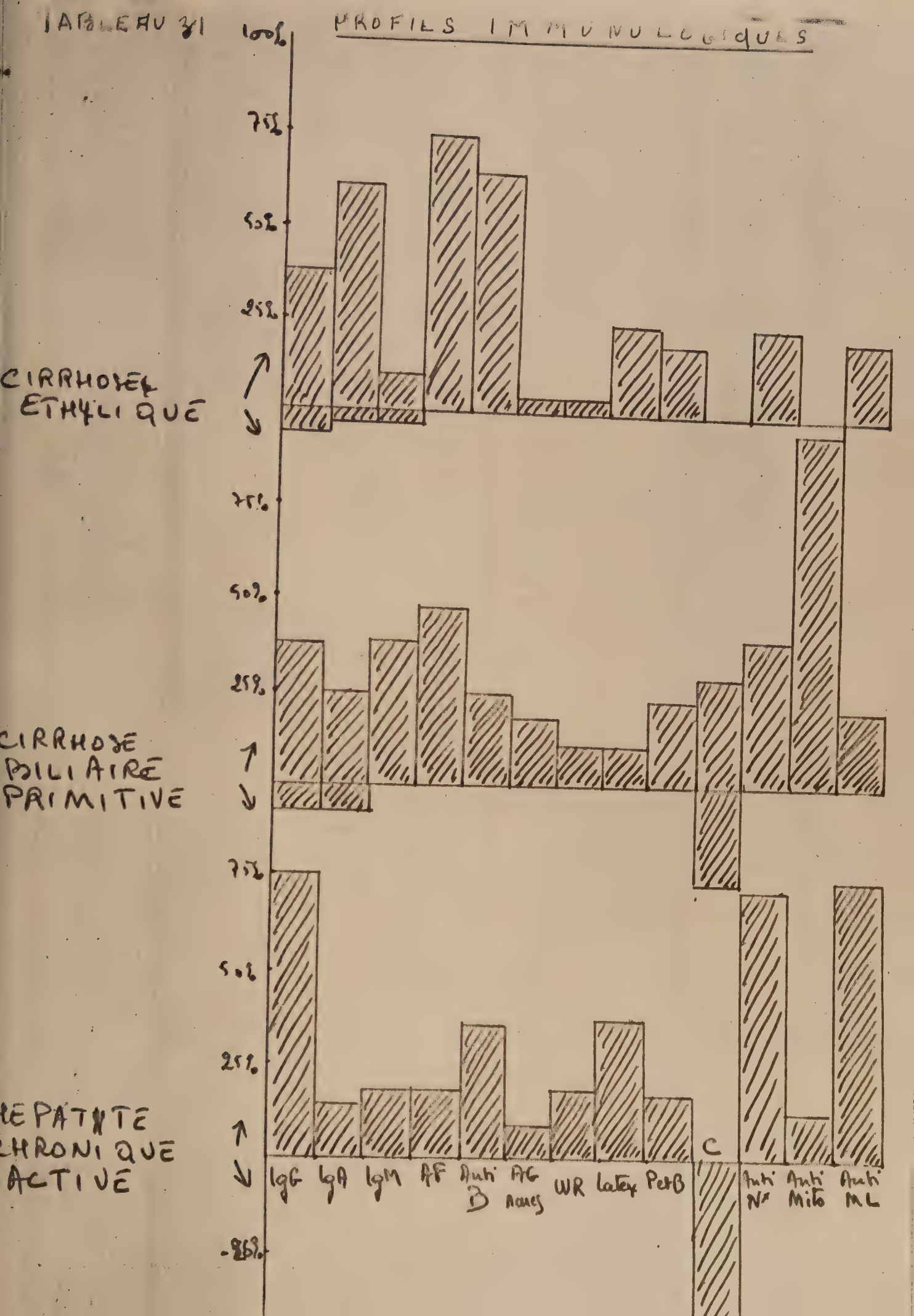
Dans l'hépatite chronique active, il existe :

- une augmentation des immunoglobulines et, particulièrement nette, des IgG.
- une augmentation des allo hémagglutinines anti B.
- une positivité notable des réactions de Waaler-Rose, mais surtout du latex, et, plus modérée, de l'hétéro anti corps anti globule rouge de mouton.
- une diminution du complément dans la moitié des cas.
- la présence d'anti corps anti noyau à titres élevés dans 65 % des cas, et d'anti corps anti muscle lisse à titre également élevé dans 75 % des cas.

Ces résultats figurés sur les tableaux 31 et 32, donnent une image du profil immunologique de chaque affection.

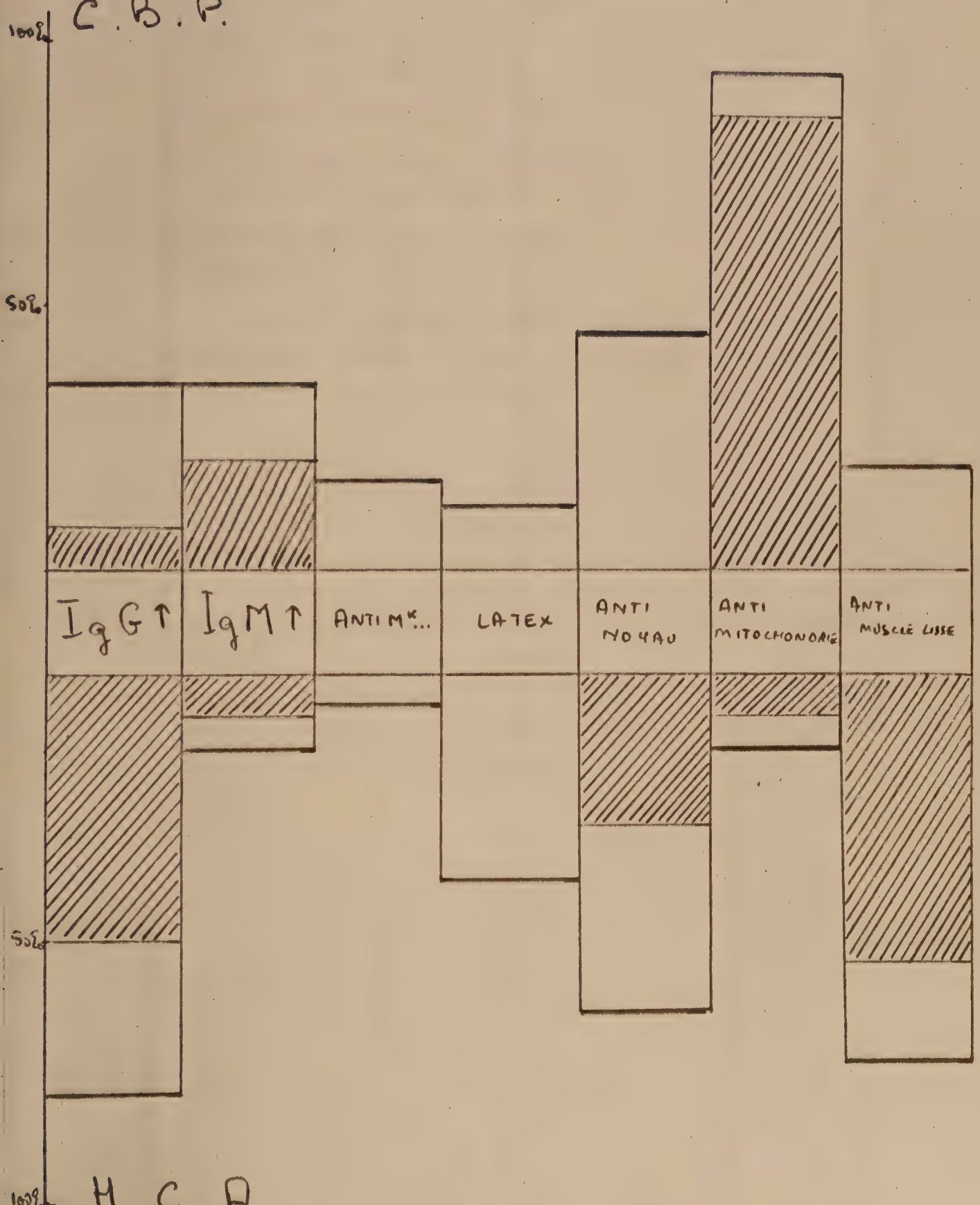
TABLEAU 31

# PROFILS IMMUNOLOGIQUES



PROFIL IMMUNOLOGIQUE TABLEAU 32

▨ TITRES ÉLEVÉS.



Ces trois maladies, qui diffèrent cliniquement, sont également différentes quant à la réponse immunologique.

La cirrhose éthylique, qui a une origine exogène, présente cependant une certaine proportion d'auto anti corps.

La cirrhose biliaire primitive se caractérise par la présence pratiquement spécifique d'auto anti corps anti mitochondries, mais présente également un certain nombre d'allo anti corps.

De même l'hépatite chronique active développe, dans pratiquement chaque cas, des auto anti corps anti noyau et anti muscle lisse, mais aussi des allo anti corps.

En comparant ces trois profils, il semble bien qu'il existe un désordre profond de l'immunité ; nous ne connaissons pas la nature du stimulus à l'origine de ce trouble, ni s'il est commun à ces trois maladies ou différent ;

toutefois, la réponse est différente et varie pour chaque type d'atteinte hépatique, comme varie le tableau clinique.

Ces profils permettent de compléter l'analyse de chacune de ces trois maladies déjà bien connues cliniquement, sur le plan biologique et histologique.

# B I B L I O G R A P H I E

1. ALBANO O., PAPANICOLAOU N., BUFFE I., CAROLI J., BURTIN P.
Electrophorèse et immunoélectrophorèse des sérums de cirrhose biliaire primitive
Rev. Int. Hep 1966, XVI, 2.

2. ALMEIDA J., WATERSON A.P.
Immune complexes in hépatitis
Lancet 1969, 7628, 983.

3. BERG P.A., MUSCATELLO U., ROITT I.M. and DONIACH D.
Antibodies to mitochondrial inner membranes in the serum of patients with primary biliary cirrhosis.
Protides of the Biological Fluids Vol.5, 1967,
Section A : Membranes, V : Liver Membranes.

4. BERG P.A., MUSCATELLO U., HORNE R.W., ROITT I.M. and DONIACH D.
- Mitochondrial Antibodies in primary biliary cirrhosis : II The complément fixing antigen as a component of mitochondrial inner membranes.
Br. J. Exp. Path. 1969, 50, 200.

5. BERG P.A., ROITT I.M., DONIACH D. and HORNE R.W.
- Mitochondrial antibodies in primary biliary cirrhosis : III Characterization of the inner membrane complement fixing antigen.
Clinical and Experimental Immunology. Vol. 4, N° 5, May 1969.

6. BJORNEBOE M., PRYTZ H., ORSKOV F.
- Antibodies to intestinal microbes in serum of patients with cirrhosis of the liver.
The Lancet, January 8, 1972.

7. BURTIN P., SABINE M.C.
- Inhibition of the non specific fixation of fluorescent globulins.
European Journal of Clinical and Biological Research. 1972, 1, Vol. XVII.

8. CACHIN M., LAUNOIS J.P.
- L'hépatite chronique active.
La Nouvelle Presse Médicale 1972, 1, 27.

9. CAMUS J.P., EMERIT I., REINERT Ph., GUILLIEN P., CROUZET J. et FOUROT J.
- Sclerodermie familiale avec syndrome de Sjogrën et anomalies lymphocytaires et chromosomiques.
Ann. Méd. Int. Février 1970, 121, 2.

10. CHICOT D., GATEAU Ph., GAZOLO L., TREPO C. et CAROLI J.
- Cirrhoses biliaires primitives et antigène Australia.
Archives Françaises des maladies de l'appareil digestif. 1971, 60, 12.

11. CIOBANU V., ZALARU M.C.
- Sur le diagnostic de l'hépatite lupoïde.

12. CLOSS O., HAUKENES G., GJONE E., BLOMHOFF J.P.
- Raised Antibody titres in chronic liver diseases.
The Lancet 1971, 2, 1202.

13. COLLER J.A., MILLMAN I., HALBHEN T.C. and BLUMBERG B.S.
- Radio immuno precipitation - Assay for Australia Antigen, Antibody and Antigen - Antibody Complexes. Proccedings of the Sociéty for expérimental biology and Medicine. Vol. 138, N° 1, Octobre 1971.

14. COPPO M., TEDESCHI G.
Données immunologiques dans le domaine des cirrhoses. Rev. Int. Hep. 1966, XVI, 2.

15. DIEDERICHSEN H.
- Hétéro.Antibody Against bile canaliculy in patients with chronic, clinicolly active hepatitis. Acta Med. Scand. 1969, 186, 299.

16. DONIACH D.
- Auto immune aspects of liver disease. British Medical Bulletin May 1972, 28, 2.

17. DONIACH D.
- The concept of an "Auto allergie" Hepatitis. Proc. Roy. Soc. Med. May 1970, 63. Section of Clinical Immunology and Allergy.

18. DONIACH D., LINDQUIST H.L., BERG P.A.
- Non Organ Specific Cytoplasmic Antibodies Detected by Immunofluorescence. Int. Arch. Allergy and applied Emmunology 1971, 41, 501.

19. DUDLEY F.J., FOX R.A., SHERLOCK S.
- Cellular immunity and hepatitis-associated, Australia Antigen liver Disease. The Lancet 1972, April 1, 7753.

20. ELIASTAM M., HOLMES A.W.
- Hepatitis, Arthritis and Lupus Cell Phenomena caused by Methyl Dopa.
The American Journal of Digestive Diseases, New Series Nov. 1971, Vol. 16.

21. ELLING P., RAULOV P., BILDSOC P.
- A genetic Approach to the Pathogenic of Hepatic Cirrhosis A clinical and Serological Study.
Acta Medica Scandinavica 1966, 179, 5.

22. FARROW L.J., HOLBOROW E.J., BRIGHTON W.D.
- Réaction of Human Smooth Muscle Antibody with liver Cells
Nature New Biology 1971, 232, 11.

23. FEIZI T., GITLIN N.
- Immune-complex disease of the kidney associated with chronic hepatitis and cryoglobulinemia.
The Lancet 1969, October 25, II, 7626.

24. FEIZI T., NACCARATO R., SHERLOCK S., DONIACH D.
- Mitochondrial and other tissue antibodies in relatives of patients with primary biliary cirrhosis.
Clin. Exp. Immunology 1972, 10.

25. FODOR O., PARAU N.
- Les facteurs immuno-sériques non spécifiques dans l'hépatite chronique.
Rev. Int. Hep. 1968, 589.

26. FOX R.A., JAMES D.G., SCHEUER P.J., SHARMA O., SHERLOCK S.
- Impaired Delayed Hypersensitivity in primary biliary cirrhosis.

27. GALIAN Ph., BAGLIN A.C.
- L'hépatite chronique active : Aspects Anatomo-Pathologiques.
La Nouvelle Presse Médicale 1972, 1, 27.

28. GATEAU Ph., THEODOROPOULOS G., CAROLI J.
- Antigène Australia (H.A.A.) et hépatites
Med. Int. Vol. 6 n° 11.

29. GATEAU Ph., CAROLI J.
- Antigène Australia et hépatite chronique.
Archives Françaises des maladies de l'appareil digestif 1971, 60, 12.

30. GEFFROY Y., SEGRESTIN M., COLIN R., HEMET J., CAYRON G.
- Hépatite virale, Antigène Australia et périartérite noueuse.
Archives Françaises des maladies de l'appareil digestif 1971, 60, 12.

31 GUARDIA J., MARTINEZ-VASQUEZ J.M., MARSAL J., FERRAGUT A., BACARDI R.
- Les complexes immuns au cours des hépatites virales : L'hépatite fulminante.
La Nouvelle Presse Médicale 1972, 1, 26.

32. HADZIYANNIS S., FEIZI T., SCHEUER P.J., SHERLOCK S.
- Immunoglobulin containing cells in the liver.
Clinical and Experimental immunology.

33. HILLEMAND B.
- Conceptions actuelles de l'immunologie du foie.
Semaine des Hopitaux de Paris 1972, 48, 17.

34. HIRAYAMA C., TOMINAGA K., KOGA S., TODA T., MURAI N.
- Properties of Antiliver Antibody in sera from patients with liver disease.
Clinica Chimica Acta 19.

35. HIRSCHEL B.J., GABBIANI G., RYAN G.B., MAJNO G.
- Fibroblasts of Granulation Tissue : Immunofluorescent staining with anti smooth muscle serum.
Proc. Soc. for experimental biology and Medicine
Nov. 1971, 138, 2.

36. HOLBOROU E.J., JOHNSON G.D., FARROW L.J., ZUCKERMAN A.J., TAYLOR P.E.
- Immunofluorescent detection of auto antibodies in the sera of acute infective hepatitis patients.
Annals of the New York Academy of Sciences 1971, 28, 2.

37. HOLBOROW E.J.
Immunological Aspects of viral hepatitis.
British Medical Bulletin 1972, 28, 2.

38. HOMBERG J.C., GERBAL A.
Les anti corps anti-tissus en pathologie humaine.

39. JOSME R.A., LAURENCE B.H., MATZ L.R.
Familial Active Chronic Hepatitis with Hepato-cellular carcinoma. Report of a case.
Gastroenterology, vol. 62, n 3.

40. JOSKE R.A., LAURENCE B.H.
- Familial cirrhosis with auto-immune features and raised immunoglobulin levels.
Gastroenterology, Vol. 59, n 4.

41. KAPLAN M.M., GRADY G.
- Serum hepatitis Antigen in Chronic Hepatitis and Primary Biliary Cirrhosis.
The Lancet 1971, Jan. 23.

42. KORNSTAD L., GULDBERG D., KORNSTAD A.M.G.
- Isohaemagglutinines Anti A et anti B in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis.
Annales of the rheumatic diseases. 1970, 29, 4.

43. LEVY V.G., CAROLI J.
- Les cirrhoses biliaires primitives de l'adulte.
La Revue de Médecine 1965.

44. LEVY V.G., CAROLI J.
Revue Internationale d'Hépatologie 1965, 15, 131.

45. LEVY V.G., KOWALCZIK-ROSZTEIN M., SALMON Ch., CAROLI J.
- Etude des anti corps sériques au cours des maladies du foie.

46. LODS J.C.
- Les hépatites dites auto immunes.
Nice-Médical 1968, 6, 3.

47. MACKAY I.R.
- Lupoid hepatitis and primary biliary cirrhosis
Auto immune diseases of the liver ?

48. MASON A.M.S., GOLDING P.L.
- Renal Tubular Acidosis and auto-immune Thyroid disease.
The Lancet 1970, Nov. 28

49. MULLER H.K., MAC GIVEN A.R., NAIRN R.C.
- Immunofluorescent staining of rat gastric parietal cells by human antibody nurelated to pernicious anemia.
J. Clin. Path. 1971, 24, 13.

50. NAKACHE J.P., HECHT Y., ROSNER D., SALMON D., HOMBERG J.C., ROCHANT H., SALMON Ch.
- Eléments du pronostic des cirrhoses communes.: Apport des données immunologiques et méthodes statistiques multidimensionnelles.
Revue Medico-Chirurgicale des Maladies du Foie. 1971, 46, 4.

51. NAKACHE J.P., SALMON D., GREMY F., GERBAL A., HOMBERG J.C., SALMON Ch., ROCHANT H., HECHT Y., CAROLI J.
- Etude immunologique de la maladie cirrhotique. Analyse statistique de 106 Observations.

52. NORUP G.
- Complément fixing liver antibodies.
Thein serological relationship to thyroïd auto-antibodies and rheumatoïd factors in patients with chronic hepatitis and in normal blood donors.
Acta Path. and microbiol. Scandinav. 1967, 70, 405.

53. NUJINOVICI V.
- Les hépatites chroniques.

54. O'BRIEN S.T., EDDY W.M., KRAWITT E.L.
- Primary biliary cirrhosis associated with sclerodermia.
Gastroenterology 62, 1.

55. ODGERS R.J., KECKER R., LAST A.M., WANGEL A.G.
- Serum Immunoglobulin (Ig) levels and Ig. Containing cells in chronic liver disease.

56. PARAF A., RAUTUREAU J., Mmes DAMOUA-LEBARD, FABIA, RENAULT.
- Profil immunologique du cirrhotique éthylique.
La Nouvelle Presse Médicale 1972, 1, 18.

57. PARONETTO F., SCHAFFNER F., POPPER H.
Antibodies to cytoplasmic antigens in primary biliary cirrhosis and chronic active hepatitis.
J. Lab. Chir. Med. 1967, 69, 9.

58. PARONETTO F., SCHAFFNER F., MUTTER R.D., KNIFFEN J.C., POPPER H.
- Circulating antibodies to bile ductular cells in various liver diseases.
J A M A 1966, 287, 7.

59. PENGELLY C.D.R., JENNINGS R.C.
- Active chronic hepatitis and haemolytic anaemia associated with Rh spécific antibodies.
Post graduate medical Journal 1971, 47.

60. PETZ L.D.
- Variable mechanisms for low serum complement in liver disease.
The Lancet 1971, II, 7752.

61. POPPER H.
- Primary biliary cirrhosis
Rev. Internat. Hepat. 1966, XVI, 2.

62. PRINCE A.M., de BLANC L., KROHN K., MASSEYEFF R., ALPERT M.I.
- SH - Antigen and chronic liver disease.
The Lancet 1970, 2, 717.

63. RAVEL R.
- Serum Protein Electrophoresis in Cirrhosis.
The American Journal of Gastroenterology 1969, 52, 6, 509.

64. ROCKANT H., GERBAL A., NAJMAN A., SALMON D., GREMY F., SALMON Ch., CAROLI J.
- Analyse des conditions d'apparition des anti corps au cours des cirrhoses hepatiques.
Nouvelle Revue Française d'Hematologie 1967, 7, 3.

65. ROPARS C., HOMBERG J.C., DOINEL Ch., SALMON Ch.
- A comparative Study of serum immunoglobulins in the principal lympho proliferative disorders.
Protides of the biological fluids. 1970. B 3.
Diseases of the Blood.

66. SARGENT A.U., MYERS J., RICHTER M.
- The immune response to circulating autologows hepato-cellular antigens.
J. Immunolog. 1966, 96, 2.

67. SALMON Ch.
- Les phénomènes immunitaires en hematologie.
Revue du Praticien 1972, XXII, 14.

68. SALMON Ch., CAROLI J.
- Immunoematologia della cirrosi.
Gazetta Sanitaria 1969, 11, 1.

69. SEPULVEDA B., KRETSCHMER R., GAMBOA F., ROJAS E.
- Serum immunoglobulin levels, and degree of liver failure in hepatic cirrhosis.

70. SHERLOCK S.
- Diseases of the liver and biliary system.

71. SHERLOCK S.
- Chronic Active hepatitis. - Definition, diagnosis and and Management.
Postgraduate Medicine 1971, 50, 5 - Clinical Gastroenterology.

72. SHULMAN , BARKER.
- Virus-like Antigen, Antibody and Antigen. Antibody complexes in hepatitis measured by complement fixation.
Science 1969, 165, 3890.

73. SZECSEY G., DOBIA G., KEREKES E.
- Comparative immunological studies in liver diseases.
J. Chir. Path.1966, 19, 275.

74. SOTGIU G., PISI E., CAVALLI G.
- Hépatite et cirrhose biliaire primitive.
Rev. Internat. Hepat. 1966, XVI, 2.

75. TREPO C.
- Virus de l'hépatite B et périartérite noueuse.
La Nouvelle Presse Médicale 1972, 1, 28.

76. TRIGER D.R., ALP M.H.
- Bacterial and dictary antibodies in liver diseases.
The Lancet 1972, 8.

77. UROWITZ M.B., KOELER B.E.
- Lupoïd hepatitis and H A A.
The Lancet 1971, 1, 7707, 1014.

78. VISCHER T.L.
- Immunologic Aspects of Chronic hepatitis.
Progr. Allergy 15, 268 (Hrager, Basel 1971)

79. WALKER J.G., DONIACH D., DONIACH I.
- Mitochondrial antibodies and subclinical liver disease.
Quaterly J. Med. 1970, 39, 153.

80. WALKER J.G., BATES D., DONIACH D., BALL P.A.J., SHERLOCK S.
- Chronic liver disease and mitochondrial Anti bodies.- A Family Study.
British Medical Journal 1972, 1.

81. WALKER J.G., DONIACH D., ROITT I.M., SHERLOCK S.
- Immune Studies in liver disease.
Colston Papers 1967, XIX.

82. WANGEL A.G., ODGERS R.J.
Smooth muscle antibody, serum immunoglobulin levels and Australia Antigen in Aeute Viral hepatitis.

83. WHITE HOUSE J.M.A., HOLBOROW E.J.
- Smooth muscle Antibody in malignant disease.
British Medical Journal 1971, 4.

84. WHITTINGHAM and al.
- Smooth muscle Auto antibody in "auto-immune" hepatitis.
Gastroenterology 1966, 51.

85. WRIGHT R.
- The Australia Antigen in chronic active hepatitis.
Proc. Roy. Soc. Med. 1971, 64, 276.

86. ZUCKERMANN A.J.
- The multiple aebiology of viral hepatitis.
Postgraduate Medical Journal 1971, 47.